

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 7 月 15 日 (15.07.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/058728 A1(51) 国際特許分類: C07D 237/20, 401/04, 513/04,
213/75, 471/04, 413/12, 401/14, A61K 31/444, 31/4545,
31/50, 31/5377, 31/541, 31/496, 31/55, 31/4439, 31/437,
A61P 7/02, 9/00, 9/04, 9/10, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/016556

(22) 国際出願日: 2003 年 12 月 24 日 (24.12.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2002-373025
2002 年 12 月 24 日 (24.12.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8234 東京都中央区日本橋 3 丁目 1 4 番 1 0 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中本 有美 (NAKAMOTO, Yumi) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 吉野 利治 (YOSHINO, Toshiharu) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 内藤 博之 (NAITO, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 永田 勉 (NAGATA, Tsutomu) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社東京研究開発セ

ンター内 Tokyo (JP). 吉川 謙次 (YOSHIKAWA, Kenji) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 鈴木 誠 (SUZUKI, Makoto) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町 1 丁目 3 番 6 号共同ビル Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
一 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL ETHYLENEDIAMINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 新規なエチレンジアミン誘導体

(57) Abstract: A compound represented by the following general formula (1): $Q^1-Q^2-T^0-N(R^1)-Q^3-N(R^2)-T^1-Q^4$ (1) wherein R^1 and R^2 represent each hydrogen, etc.; Q^1 represents optionally substituted and saturated or unsaturated 5- to 6-membered cyclic hydrocarbon, etc.; Q^2 represents a single bond, etc.; Q^3 represents a group $-C(R^{3a})(R^{4a})-\{C(R^{3b})(R^{4b})\}m^1-\{C(R^{3c})(R^{4c})\}m^2-\{C(R^{3d})(R^{4d})\}m^3-\{C(R^{3e})(R^{4e})\}m^4-C(R^{3f})(R^{4f})-$ (wherein R^{3a} to R^{4e} represent each hydrogen, etc.); T^0 represents carbonyl, etc.; and T^1 represents $-COCONR-$, etc.; its salt, solvates thereof or N-oxides of the same. These compounds are useful as preventives and/or remedies for cerebral infarction, cerebral embolism, myocardial infarction, angina, pulmonary infarction, pulmonary embolism, Burger's disease, deep venous thrombosis, disseminated intravascular coagulation syndrome, thrombosis after artificial valve/joint replacement, thrombosis and reocclusion after reconstructing blood circulation, systemic inflammatory response syndrome (SIRS), multiorgan dysfunction syndrome (MODS), thrombosis in extracorporeal circulation and blood coagulation in blood collection.

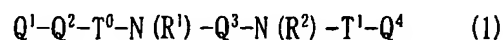
[続葉有]

WO 2004/058728 A1



(57) 要約:

一般式 (1)



[式中、 R^1 および R^2 は水素原子などを、 Q^1 は置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基などを、 Q^2 は単結合などを、 Q^3 は下記の基 $-C(R^{3a})(R^{4a})-\{C(R^{3b})(R^{4b})\}m^1-\{C(R^{3c})(R^{4c})\}m^2-\{C(R^{3d})(R^{4d})\}m^3-\{C(R^{3e})(R^{4e})\}m^4-C(R^{3f})(R^{4f})-$

($R^{3a} \sim R^{4e}$ は水素などを示す)を、 T^0 はカルボニル基などを、 T^1 は $-COCONR-$ などを示す。]で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁／関節置換後の血栓形成、血行再建後の血栓形成および再閉塞、全身性炎症性反応症候群 (SIRS)、多臓器不全 (MODS)、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の予防剤および／または治療剤として有用である。

明 細 書

新規なエチレンジアミン誘導体

技術分野

本発明は、活性化血液凝固第X因子（以下、F X aと略す）を阻害して強力な抗血液凝固作用を示し経口投与も可能な新規な化合物またはそれを有効成分として含有する血液凝固抑制剤または血栓もしくは塞栓の予防および／または治療剤に関する。

背景技術

不安定狭心症、脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁置換後の血栓形成、血行再建後の再開塞および体外循環時の血栓形成などは血液凝固能の亢進が重要な要因の一つであることから、用量反応性に優れ、持続性があり、出血の危険が低く、副作用の少ない、経口投与でも直ちに十分な効果が得られる優れた抗凝固薬が求められている（Thrombosis Research、68巻、507-512頁、1992年）。

様々な作用機作に基づく抗凝固薬の研究の中から、F X a阻害薬は優れた抗凝固薬となる可能性が示唆されている。血液凝固系は多段階の酵素反応による増幅過程を経て大量のトロンビンが産生され、不溶性のフィブリンを生成する一連の反応である。内因系においては接触因子の活性化に引き続き多段階の反応の後に、活性化第V I I I因子、カルシウムイオンの存在下にリン脂質膜上で活性化第I X因子が第X因子を活性化する。また、外因系においては組織因子の存在下に活性化第V I I因子が第X因子を活性化する。即ち、凝固系の中での第X因子のF X aへの活性化がトロンビン生成において必須の反応である。両系において活性化された第X因子（F X a）はプロトロンビンを限定分解しトロンビンを生成す

る。生成したトロンピンは上流の凝固因子を活性化するため、トロンピンの生成はさらに増幅される。上記のようにFXaよりも上流の凝固系は内因系、外因系に分かれるため、FXaよりも上流の凝固系酵素を阻害したのではFXaの産生を十分に抑制し得ず、結果としてトロンピンを産生してしまうことになる。また、凝固系は自己増幅反応であることから、生成したトロンピンを阻害するよりも上流に位置するFXaの阻害により効率良く凝固系の抑制が達成され得る (Thrombosis Research、15巻、617-629頁、1979年)。FXa阻害薬の優れるもう一つの点は、血栓モデルで有効な用量と実験的出血モデルでの出血時間を延長させる用量との乖離の大きいことことであり、この実験結果よりFXa阻害薬は出血の危険の少ない抗凝固薬であると考えられる。

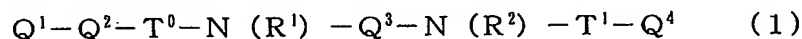
FXa阻害薬として様々な化合物が報告されているが、一般にアンチトロンピンIIIやアンチトロンピンIII依存性のペントサッカライドなどは、生体内で血栓形成に実際の役割を果たしているプロトロンビナーゼ複合体を阻害出来ないことが知られ (Thrombosis Research、68巻、507-512頁、1992年; Journal of Clinical Investigation、71巻、1383-1389頁、1983年; Mebio、14巻、8月号、92-97頁)、さらに経口投与では有効性を示さない。吸血動物であるダニやヒルより単離されたチックアンチコアギュラントペプチド (TAP) (Science、248巻、593-596頁、1990年) およびアンチスタシン (AST) (Journal of Biological Chemistry、263巻、10162-10167頁、1988年) もFXaを阻害し静脈血栓モデルから動脈血栓モデルまで抗血栓効果を示すが、これらは高分子のペプチドであり経口投与では無効である。この様にアンチトロンピンIII非依存性に凝固因子を直接阻害する経口投与可能な低分子のFXa阻害薬の開発が行われてきた。

発明の開示

従って、本発明の目的は、強力なFXa阻害作用を有し、経口投与で速やかに十分かつ持続的な抗血栓効果を示す新規な化合物を提供することにある。

本発明者らは、新規なFXa阻害薬の合成ならびに薬理作用の検討をした結果、強いFXa阻害作用ならびに強い抗凝固作用を示すエチレンジアミン誘導体、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを見出した。さらに、これらの化合物は、経口投与においても即効的かつ持続的に強くFXaを阻害し、強力な抗凝固作用および抗血栓作用を示すことから、血栓・塞栓に基づく種々の疾病の予防薬並びに治療薬として有用であることを見出し本発明を完成した。

すなわち、本発明は、一般式(1)

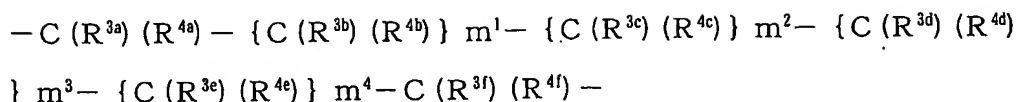


[式中、R¹およびR²は各々独立して、水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示し；

Q¹は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

Q²は、単結合、直鎖状もしくは分枝状の炭素数1～6のアルキレン基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルケニレン基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルキニレン基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

Q³は、



(基中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 、 R^{3f} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{4e} および R^{4f} は、各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノアルキル基、N、N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アルコシカルボニル基、アルコシカルボニルアルキル基、アルコシカルボニルアルキルアミノ基、カルボキシアルキルアミノ基、アルコシカルボニルアミノ基、アルコシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN、N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコシカルバモイル基、N-アルコシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコシカルバモイルアルキル基、1~3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3~6員の複素環カルボニル基、カルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN、N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N、N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3~6員の複素環カルボニルアルキル基、置換基を有してもよい3~6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、アリール基、

アラルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環基、置換基を有してもよい3～6員の複素環アルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アリールスルホニルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノカルボニル基、アリールスルホニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、アリールスルホニルアミノカルボニルアルキル基、カルバモイルオキシ基、アラルキルオキシ基、カルボキシアルキルオキシ基、アルコキシカルボニルアルキルオキシ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、ハロゲンアシル基、カルボキシアシル基、アミノアシル基、アシルオキシアシル基、アシルオキシアルキルスルホニル基、ヒドロキシアルキルスルホニル基、アルコキシアルキルスルホニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環スルホニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環オキシ基、N-アルキルアミノアシル基、N, N-ジアルキルアミノアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアシル基、N-アリールカルバモイル基、N-3～6員の複素環カルバモイル基、N-アルキル-N-アリールカルバモイル基、N-アルキル-N-3～6員の複素環カルバモイル基、N-アリールカルバモイルアルキル基、N-3～6員の複素環カルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アリールカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-3～6員の複素環カルバモイルアルキル基、アミノカルボチオイル基、N-アルキルアミノカルボチオイル基、N, N-ジアルキルアミノカルボチオイル基、アルコキシアルキル(チオカルボニル)基、アルキルチオアルキル基またはN-アシル-N-アルキルアミノアルキル基を示すか、あるいは、R^{3a}およびR^{4a}、R^{3b}およびR^{4b}、R^{3c}

および R^{4c} 、 R^{3d} および R^{4d} 、 R^{3e} および R^{4e} 、 R^{3f} および R^{4f} はそれぞれ一緒になって、炭素数3～6のスピロ環を形成するか、またはオキソ基を示し；

m^1 、 m^2 、 m^3 および m^4 は各々独立して0または1を示す。)を示し；

Q^4 は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるアリールアルケニル基、置換基を有することもあるアリールアルキニル基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

T^0 は、 $-(CH_2)_{n^1}-$ (基中、 n^1 は1から3の整数を示す。)、カルボニル基またはチオカルボニル基を示し；

T^1 は、基 $-C(=O)-C(=O)-N(R')$ 、基 $-C(=S)-C(=O)-N(R')$ 、基 $-C(=O)-C(=S)-N(R')$ 、基 $-C(=S)-C(=S)-N(R')$ (基中、 R' は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基 $-C(=O)-A^1-N(R')$ (基中、 A^1 は置換基を有することもある炭素数1～5のアルキレン基を示し、 R' は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基 $-C(=O)-NH-$ 、基 $-C(=S)-NH-$ 、基 $-C(=O)-NH-NH-$ 、基 $-C(=O)-A^2-C(=O)-$ (基中、 A^2 は単結合または炭素数1～5のアルキレン基を示す。)、基 $-C(=O)-A^3-C(=O)-NH-$ (基中、 A^3 は炭素数1～5のアルキレン基を示す。)、基 $-C(=O)-C(=NOR^a)-N(R^b)-$ 、基 $-C(=S)-C(=NOR^a)-N(R^b)-$ (基中、 R^a は水素原子、アルキル基またはアルカノイル基を示し、 R^b は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基 $-C(=O)-N=N-$ 、基 $-C(=S)-N=N-$ 、基 $-C(=NOR^c)-C(=O)-N(R^d)-$ (基中、 R^c は水素原子、アルキル基、アルカノイル基、アリール基またはアラルキル基を示し、 R^d は水素原子、水酸基、ア

ルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基- $C(=N-N(R^e)(R^f)) - C(=O) - N(R^g) -$ (基中、 R^e および R^f は各々独立して、水素原子、アルキル基、アルカノイル基、アルキル(チオカルボニル)基を示し、 R^g は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基- $C(=O) - NH - C(=O) -$ 、基- $C(=S) - NH - C(=O) -$ 、基- $C(=O) - NH - C(=S) -$ 、基- $C(=S) - NH - C(=S) -$ 、基- $C(=O) - NH - SO_2 -$ 、基- $SO_2 - NH -$ 、基- $C(=NCN) - NH - C(=O) -$ 、基- $C(=S) - C(=O) -$ またはチオカルボニル基を示す。) で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを提供するものである。

また、本発明は、上記一般式(1)で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを含有する医薬、特に活性化血液凝固第X因子阻害剤、血液凝固抑制剤、血栓または塞栓の予防および/または治療剤、さらには脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁/関節置換後の血栓形成、血行再建後の血栓形成および再開塞、全身性炎症性反応症候群(SIRS)、多臓器不全(MODS)、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の予防および/または治療剤を提供するものである。

また本発明は、上記一般式(1)で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド、及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物を提供するものである。

また本発明は、上記一般式(1)で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの医薬製造のための使用を提供するものである。

さらに本発明は上記一般式(1)で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの有効量を投与することを特徴とする血栓または塞栓の処置方法を提供するものである。

本発明のエチレンジアミン誘導体は、強力な活性化血液凝固第X因子の阻害作

用を示すので、医薬、活性化血液凝固第X因子阻害剤、血液凝固抑制剤、血栓または塞栓の予防および／または治療剤、血栓性疾患の予防および／または治療薬、さらには脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、狭心症、肺梗塞、肺塞栓、パージャール病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁／関節置換後の血栓形成、血行再建後の血栓形成および再閉塞、全身性炎症性反応症候群（SIRS）、多臓器不全（MODS）、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の予防および／または治療剤として有用である。

発明を実施するための最良の形態

以下に、一般式（1）で表される本発明の新規なエチレンジアミン誘導体における置換基について説明する。

<基Q⁴について>

基Q⁴は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるアリールアルケニル基、置換基を有することもあるアリールアルキニル基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を意味する。

基Q⁴において、アリール基としては、炭素数6～14のアリール基、例えばフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等を挙げることができる。アリールアルケニル基とは、炭素数6～14のアリール基と炭素数2～6のアルケニレン基とで構成する基を意味し、例えばスチリル基等を挙げることができる。アリールアルキニル基としては、炭素数6～14のアリール基と炭素数2～6のアルキニレン基で構成する基を意味し、例えばフェニルエチニル基等を挙げることができる。

ヘテロアリール基は、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる少なく

とも1個のヘテロ原子を有する芳香族性の1価の基を意味し、総員数5または6のヘテロアリール基、例えばピリジル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、ピリミジニル基、テトラゾリル基等を挙げることができる。ヘテロアリールアルケニル基は、上記のヘテロアリール基と炭素数2～6のアルケニレン基とで構成する基を意味し、例えばチエニルエテニル基、ピリジリエテニル基等を挙げることができる。

飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基は、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素が1価の基となったものを示し、その飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素とは、同種もしくは異種の飽和または不飽和の5～6員の環状炭化水素が2～3個縮合して形成された2環性または3環性の縮合炭化水素を示す。その場合の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素とは、例えばシクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、ベンゼン等を挙げることができる。飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基の具体的な例としては、インデニル基、インダニル基、テトラヒドロナフチル基、ナフチル基等を挙げることができる。なお、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基が一般式(1)中のT¹と結合する位置は特に限定されない。

飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基とは、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環が1価の基となったものを示し、その飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環は以下の(1)～(3)を示す。

(1) 同種もしくは異種の飽和または不飽和の5～7員の複素環が2～3個縮合して形成された2環性または3環性の縮合複素環、

(2) 1個の飽和または不飽和の5～7員の複素環と1～2個の飽和または不飽和の5～6員の環状炭化水素が縮合して形成された2環性または3環性の縮合複素環、および

(3) 2個の飽和または不飽和の5～7員の複素環と1個の飽和または不飽和の5～6員の環状炭化水素が縮合して形成された3環性の縮合複素環。

上記の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基が一般式(1)中のT'と結合する位置は特に限定されない。

上記の飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環とは、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を有する複素環を示し、フラン、ピロール、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、オキサゾリジン、チアゾール、チアジアゾール、フラザン、ピラン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン、オキサジン、オキサジアジン、モルホリン、チアジン、チアジアジン、チオモルホリン、テトラゾール、トリアゾール、トリアジン、チアジアジン、オキサジアジン、アゼピン、ジアゼピン、トリアゼピン、チアゼピン、オキサゼピン等を具体例として挙げる事ができる。また、飽和または不飽和の5～6員の環状炭化水素とは、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基の説明において例示した飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素と同じものを示す。飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基の具体例としては、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、インドリル基、インドリニル基、イソインドリル基、イソインドリニル基、インダゾリル基、キノリル基、ジヒドロキノリル基、4-オキソジヒドロキノリル基(ジヒドロキノリン-4-オン)、テトラヒドロキノリル基、イソキノリル基、テトラヒドロイソキノリル基、クロメニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、4H-4-オキソベンゾピラニル基、3,4-ジヒドロ-4H-4-オキソベンゾピラニル基、4H-キノリジニル基、キナゾリニル基、ジヒドロキナゾリニル基、テトラヒドロキナゾリニル基、キノキサリニル基、テトラヒドロキノキサリニル基、シンノリニル基、テトラヒドロシンノリニル基、インドリジニル基、テトラヒドロインドリジニル基、ベンゾチアゾリル基、テトラヒドロベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾ

イソチアゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ナフチリジニル基、テトラヒドロナフチリジニル基、チエノピリジル基、テトラヒドロチエノピリジル基、チアゾロピリジル基、テトラヒドロチアゾロピリジル基、チアゾロピリダジニル基、テトラヒドロチアゾロピリダジニル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、テトラヒドロピロロピリジル基、ピロロピリミジニル基、ジヒドロピロロピリミジニル基、ピリドキナゾリニル基、ジヒドロピリドキナゾリニル基、ピリドピリミジニル基、テトラヒドロピリドピリミジニル基、ピラノチアゾリル基、ジヒドロピラノチアゾリル基、フロピリジル基、テトラヒドロフロピリジル基、オキサゾロピリジル基、テトラヒドロオキサゾロピリジル基、オキサゾロピリダジニル基、テトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、ピロロチアゾリル基、ジヒドロピロロチアゾリル基、ピロロオキサゾリル基、ジヒドロピロロオキサゾリル基、チエノピロリル基、チアゾロピリミジニル基、4-オキソテトラヒドロシンノリニル基、1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、1, 2, 4-ベンゾオキサジアジニル基、シクロペンタピラニル基、チエノフラニル基、フロピラニル基、ピリドオキサジニル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、イミダゾピリジル基、テトラヒドロイミダゾピリジル基、ピラジノピリダジニル基、ベンズイソキノリル基、フロシンノリル基、ピラゾロチアゾロピリダジニル基、テトラヒドロピラゾロチアゾロピリダジニル基、ヘキサヒドロチアゾロピリダジノピリダジニル基、イミダゾトリアジニル基、オキサゾロピリジル基、ベンゾオキセピニル基、ベンゾアゼピニル基、テトラヒドロベンゾアゼピニル基、ベンゾジアゼピニル基、ベンゾトリアゼピニル基、チエノアゼピニル基、テトラヒドロチエノアゼピニル基、チエノジアゼピニル基、チエノトリアゼピニル基、チアゾロアゼピニル基、テトラヒドロチアゾロアゼピニル基、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基、5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基等を挙げ

ることができる。

上記の縮合複素環式基の縮合形式には特に制限はなく、例えばナフチリジニル基では、1, 5-, 1, 6-, 1, 7-, 1, 8-, 2, 6-または2, 7-ナフチリジニル基のいずれでもよく、チエノピリジル基では、チエノ [2, 3-b] ピリジル基、チエノ [2, 3-c] ピリジル基、チエノ [3, 2-b] ピリジル基、チエノ [3, 2-c] ピリジル基、チエノ [3, 4-b] ピリジル基、チエノ [3, 4-c] ピリジル基のいずれでもよく、チエノピロリル基では、チエノ [2, 3-b] ピロリル基、チエノ [2, 3-b] ピロリル基のいずれでもよく、チアゾロピリジル基では、チアゾロ [4, 5-b] ピリジル基、チアゾロ [4, 5-c] ピリジル基、チアゾロ [5, 4-b] ピリジル基、チアゾロ [5, 4-c] ピリジル基、チアゾロ [3, 4-a] ピリジル基、チアゾロ [3, 2-a] ピリジル基のいずれでもよく、チアゾロピリダジニル基では、チアゾロ [4, 5-c] ピリダジニル基、チアゾロ [4, 5-d] ピリダジニル基、チアゾロ [5, 4-c] ピリダジニル基、チアゾロ [3, 2-b] ピリダジニル基のいずれでもよく、ピロロピリジル基では、ピロロ [2, 3-b] ピリジル基、ピロロ [2, 3-c] ピリジル基、ピロロ [3, 2-b] ピリジル基、ピロロ [3, 2-c] ピリジル基、ピロロ [3, 4-b] ピリジル基、ピロロ [3, 4-c] ピリジル基のいずれでもよく、ピリドピリミジニル基では、ピリド [2, 3-d] ピリミジニル基、ピリド [3, 2-d] ピリミジニル基、ピリド [3, 4-d] ピリミジニル基、ピリド [4, 3-d] ピリミジニル基、ピリド [1, 2-c] ピリミジニル基、ピリド [1, 2-a] ピリミジニル基のいずれでもよく、ピラノチアゾリル基では、ピラノ [2, 3-d] チアゾリル基、ピラノ [4, 3-d] チアゾリル基、ピラノ [3, 4-d] チアゾリル基、ピラノ [3, 2-d] チアゾリル基のいずれでもよく、フロピリジル基では、フロ [2, 3-b] ピリジル基、フロ [2, 3-c] ピリジル基、フロ [3, 2-b] ピリジル基、フロ [3, 2-c] ピリジル基、フロ [3, 4-b] ピリジル基、フロ [3, 4-c] ピリ

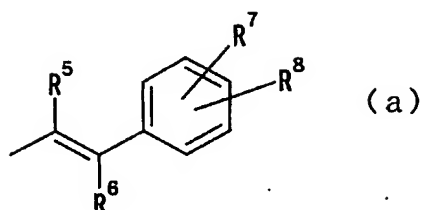
ジル基のいずれでもよく、オキサゾロピリジル基では、オキサゾロ [4, 5-b] ピリジル基、オキサゾロ [4, 5-c] ピリジル基、オキサゾロ [5, 4-b] ピリジル基、オキサゾロ [5, 4-c] ピリジル基、オキサゾロ [3, 4-a] ピリジル基、オキサゾロ [3, 2-a] ピリジル基のいずれでもよく、オキサゾロピリダジニル基では、オキサゾロ [4, 5-c] ピリダジニル基、オキサゾロ [4, 5-d] ピリダジニル基、オキサゾロ [5, 4-c] ピリダジニル基、オキサゾロ [3, 4-b] ピリダジニル基のいずれでもよく、ピロロチアゾリル基では、ピロロ [2, 1-b] チアゾリル基、ピロロ [1, 2-c] チアゾリル基、ピロロ [2, 3-d] チアゾリル基、ピロロ [3, 2-d] チアゾリル基、ピロロ [3, 4-d] チアゾリル基のいずれでもよく、ピロロオキサゾリル基では、ピロロ [2, 1-b] オキサゾリル基、ピロロ [1, 2-c] オキサゾリル基、ピロロ [2, 3-d] オキサゾリル基、ピロロ [3, 2-d] オキサゾリル基、ピロロ [3, 4-d] オキサゾリル基のいずれでもよく、ベンゾアゼピニル基では、1H-1-ベンゾアゼピニル基、1H-2-ベンゾアゼピニル基、1H-3-ベンゾアゼピニル基のいずれでもよく、また4, 5-ジヒドロ-1-オキソ-1H-2-ベンゾアゼピニル基のごとくジヒドロ-オキソ誘導体型のベンゾアゼピニル基でもよく、ベンゾジアゼピニル基では、1H-1, 3-ベンゾジアゼピニル基、1H-1, 4-ベンゾジアゼピニル基、1H-1, 5-ベンゾジアゼピニル基のいずれでもよく、また4, 5-ジヒドロ-4-オキソ-1H-1, 3-ベンゾジアゼピニル基のごとくジヒドロ-オキソ誘導体型のベンゾジアゼピニル基でもよく、ベンゾトリアゼピニル基では、1H-1, 3, 4-ベンゾトリアゼピニル基、1H-1, 3, 5-ベンゾトリアゼピニル基のいずれでもよく、また4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1, 3, 4-ベンゾトリアゼピニル基のごとくジヒドロ-オキソ誘導体型のベンゾトリアゼピニル基でもよく、チエノアゼピニル基では、チエノ [2, 3-b] アゼピニル基、チエノ [2, 3-c] アゼピニル基、チエノ [2, 3-d] アゼピニル基、チエノ [3, 2-c] ア

ゼピニル基、チエノ [3, 2-b] アゼピニル基のいずれでもよく、また 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-オキソ-4H-チエノ [3, 2-c] アゼピニル基のごとくジヒドロ-オキソ誘導体型のチエノアゼピニル基でもよく、チエノジアゼピニル基やチエノトリアゼピニル基においても同様にいずれの縮合型のものでもよく、またジヒドロ-オキソ誘導体型のものでもよく、ベンゾチアゼピニル基では、1H-1-ベンゾチアゼピニル基、1H-2-ベンゾチアゼピニル基、1H-3-ベンゾチアゼピニル基のいずれでもよく、また 4, 5-ジヒドロ-1-オキソ-1H-2-ベンゾチアゼピニル基のごとくジヒドロ-オキソ誘導体型のベンゾチアゼピニル基でもよく、ベンゾオキサゼピニル基では、1H-1-ベンゾオキサゼピニル基、1H-2-ベンゾオキサゼピニル基、1H-3-ベンゾオキサゼピニル基のいずれでもよく、また 4, 5-ジヒドロ-1-オキソ-1H-2-ベンゾオキサゼピニル基のごとくジヒドロ-オキソ誘導体型のベンゾオキサゼピニル基でもよく、さらにはこれらの縮合形式以外のものでもよい。

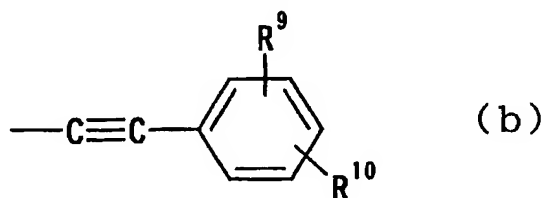
上記のアリール基、ヘテロアリール基、アリールアルケニル基、ヘテロアリールアルケニル基、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基および飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基は、それぞれ1～3個の置換基を有することもあり、置換基としては、水酸基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子のハロゲン原子、ハロゲン原子が1個～3個置換した炭素数1～6のハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミノアルキル基、ニトロ基、ヒドロキシアルキル基（例えば、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基など）、アルコキシアルキル基（例えば、メトキシメチル基、2-メトキシエチル基など）、カルボキシル基、カルボキシアルキル基（例えば、カルボキシメチル基、2-カルボキシエチル基など）、アルコキシカルボニルアルキル基（例えば、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基など）、アシル基（例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基などのアルカノイル基）、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基（アミノ（ヒドロキシイミ

ノ) メチル基)、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1~6 のアルキル基 (例えば、メチル基、エチル基など)、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1~6 のアルコキシ基 (例えば、メトキシ基、エトキシ基など)、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1~6 のアルキル基が置換したアミジノ基 (例えば、イミノ (メチルアミノ) メチル基など)、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1~6 のアルコキシ基が置換したアミジノ基 (例えば、アミノ (メトキシイミノ) メチル基など)、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 2~7 のアルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基 (例えば、アミノ (メトキシカルボニルイミノ) メチル基、アミノ (エトキシカルボニルイミノ) メチル基など)、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 2~6 のアルケニル基 (例えば、ビニル基、アリル基など)、直鎖状もしくは分枝状の炭素数 2~6 のアルキニル基 (例えば、エチニル基、プロピニル基など)、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 2~6 のアルコキシカルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基など)、カルバモイル基、窒素原子上に直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1~6 のアルキル基が置換したモノまたはジアルキルカルバモイル基 (例えば、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基など)、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1~6 のアルキル基で置換されたモノまたはジアルキルアミノ基 (例えば、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、メチルエチルアミノ基) および 5~6 員の含窒素複素環式基 (例えば、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基など) 等を挙げることができる。

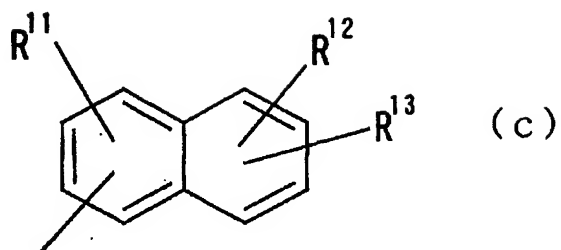
基 Q⁴は、上記の基の中でも下記の 12 種の基 (a) ~ (l) が好ましい。すなわち、



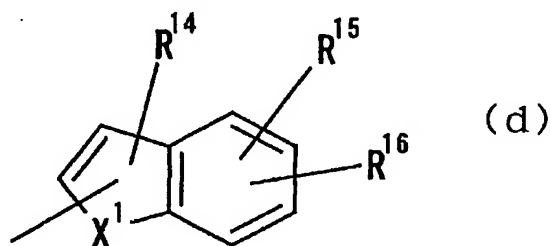
〔基中、 R^5 および R^6 は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、またはシアノ基、水酸基、ハロゲン原子、アルキル基、もしくはアルコキシ基で置換されてもよいフェニル基を示し、 R^7 および R^8 は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N、N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。〕、



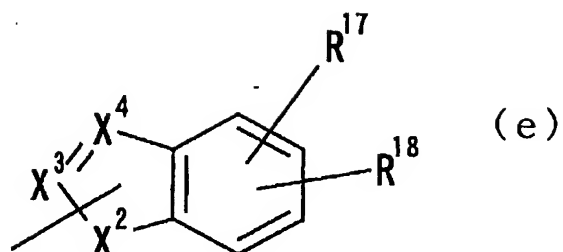
〔基中、 R^9 および R^{10} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N、N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。〕、



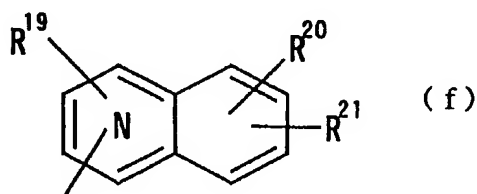
[基中、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、



[基中、 X^1 は、 CH_2 、 CH 、 NH 、 NOH 、 N 、 O または S を示し、 R^{14} 、 R^{15} および R^{16} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、

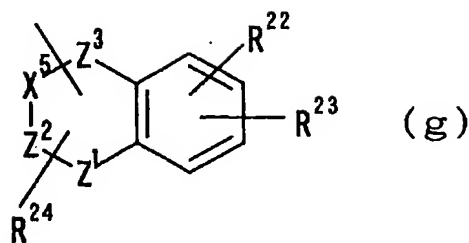


[基中、X²は、NH、N、OまたはSを示し、X³はN、CまたはCHを示し、X⁴はN、CまたはCHを示し、R¹⁷およびR¹⁸は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N、N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。X³およびX⁴がCとCHの組合せの場合およびともにCまたはCHの場合を除く。]、

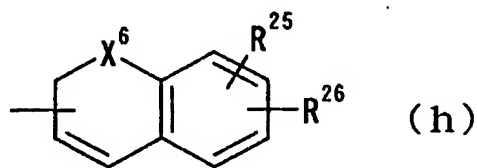


[基中、NはR¹⁹が置換する環の炭素原子の1個または2個が窒素原子に置換されていることを示し、R¹⁹、R²⁰およびR²¹は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N、N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]

す。]、

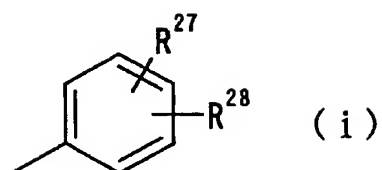


[基中、 X^5 は CH_2 、 CH 、 N または NH を示し、 Z^1 は N 、 NH または O を示し、 Z^2 は CH_2 、 CH 、 C または N を示し、 Z^3 は CH_2 、 CH 、 S 、 SO_2 または $C=O$ を示し、 X^5-Z^2 は X^5 と Z^2 が単結合または二重結合で結合していることを示し、 R^{22} および R^{23} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、 N -アルキルカルバモイル基、 N 、 N -ジアルキルカルバモイル基、アルコシカルボニル基、アミジノ基またはアルコシカルボニルアルキル基を示し、 R^{24} は水素原子またはアルキル基を示す。]、

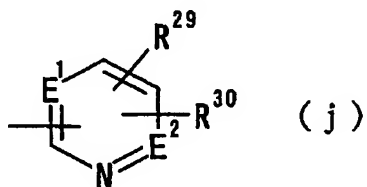


[基中、 X^6 は O または S を示し、 R^{25} および R^{26} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、 N -アルキルカルバモイル基、 N 、 N -ジアルキルカルバモイル基、アルコシカルボニル基、アミジノ基またはアルコシカルボニルアルキル基を

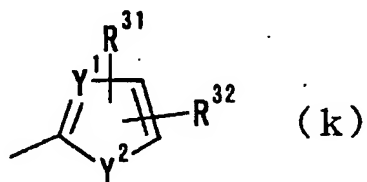
示す。]、



[基中、 R^{27} および R^{28} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、

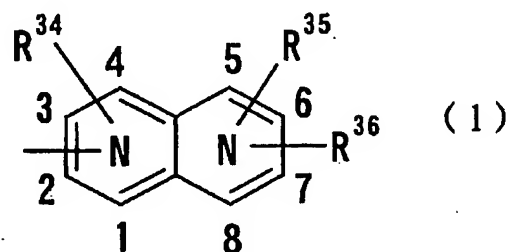


[基中、 E^1 および E^2 はそれぞれ独立して、NまたはCHを示し、 R^{29} および R^{30} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、



[基中、 Y^1 はCHまたはNを示し、 Y^2 は、 $-N(R^{33})-$ （基中、 R^{33} は水素原子または炭素数1～6のアルキル基を示す。）、OまたはSを示し、 R^{31} および R^{32} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、

および、下記の基



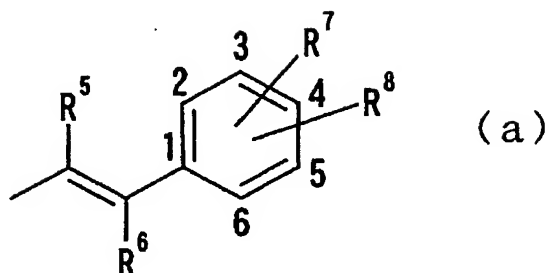
[基中、1～8の数字は位置を示し、それぞれのNは1～4の炭素原子のいずれか1個および5～8の炭素原子のいずれか1個がそれぞれ窒素原子1個で置換されていることを示し、 R^{34} 、 R^{35} および R^{36} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]が好ましい基として挙げられる。

上記の中でも、(i)、(j)および(k)の3種の基を好ましい基として挙げるができる。

以下に、これらの基について説明を加える。

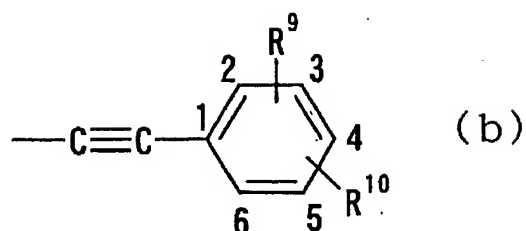
上記の基中の $R^5 \sim R^{36}$ の説明にあるハロゲン原子はフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を示し、アルキル基は直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のものを示し、アルケニル基は直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～6のものを示し、アルキニル基は直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のものを示し、ヒドロキシアルキル基は上記の C_1-C_6 アルキル基に水酸基1個が置換したものを示し、アルコキシ基は直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のものを示し、アルコキシアルキル基は上記の C_1-C_6 アルキル基に上記の C_1-C_6 アルコキシ基1個が置換したものを示し、カルボキシアルキル基は上記の C_1-C_6 アルキル基にカルボキシル基1個が置換したものを示し、アシル基は炭素数1～6のアルカノイル基（ホルミルを含む）、ベンゾイル基やナフトイル基等のアロイル基、または上記の C_1-C_6 アルカノイル基に前記の C_6-C_{14} アリール基が置換したアリールアルカノイル基を示し、N-アルキルカルバモイル基は、上記の C_1-C_6 アルキル基が窒素原子上に置換したカルバモイル基を示し、N, N-ジアルキルカルバモイル基は、上記の C_1-C_6 アルキル基が窒素原子上に2個置換したカルバモイル基を示し、アルコキシカルボニル基は上記の C_1-C_6 アルコキシ基とカルボニル基からなるものを示し、アルコキシカルボニルアルキル基は、上記の C_1-C_6 アルキル基に上記の C_1-C_6 アルコキシカルボニル基1個が置換したものを示し、ハロゲンアルキル基は上記の C_1-C_6 アルキル基に1～3個のハロゲン原子が置換したものを示す。なお、上記の説明において、置換位置は特に限定されない。

下記の基



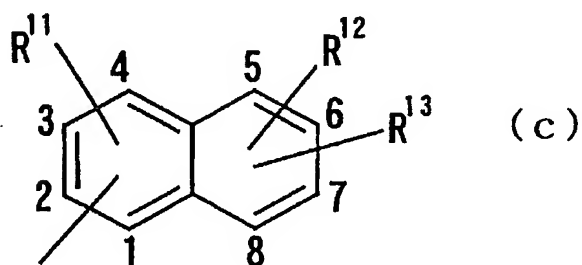
〔基中、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、前記と同じものを示し、1～6の数字は位置を示す。〕において、 R^5 および R^6 は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基が好ましい。 R^5 および R^6 としては、水素原子またはアルキル基がさらに好ましく、アルキル基の場合にはメチル基が好ましい。さらに、 R^7 および R^8 としては、一方が水素原子であり他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が特に好ましい。上記の式で表される具体的な基としては、クロロスチリル基、フルオロスチリル基、ブロモスチリル基、エチニルスチリル基等を好ましい例として挙げることができ、それらの基におけるハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式中の4位が特に好ましい。具体的には、4-クロロスチリル基、4-フルオロスチリル基、4-ブロモスチリル基、4-エチニルスチリル基等を好ましい例として挙げるができる。

下記の基



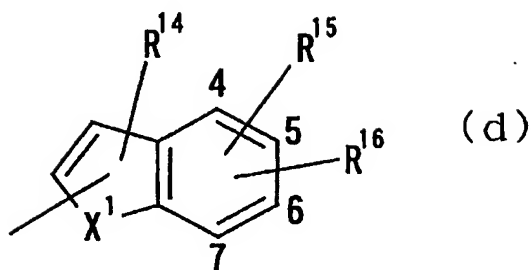
[基中、 R^9 および R^{10} は、前記と同じものを示し、1～6の数字は位置を示す。]
]において、 R^9 および R^{10} は各々独立に水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が好ましい。さらに、 R^9 が水素原子であり、 R^{10} が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が特に好ましい。上記の式で表される具体的な基としては、クロロフェニルエチニル基、フルオロフェニルエチニル基、プロモフェニルエチニル基、エチニルフェニルエチニル基等を好ましい例として挙げることができ、それらの基におけるハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式中の4位が特に好ましい。具体的には、4-クロロフェニルエチニル基、4-フルオロフェニルエチニル基、4-プロモフェニルエチニル基、4-エチニルフェニルエチニル基等を好ましい例として挙げることができる。

下記の基



[基中、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} は、前記と同じものを示し、1～8の数字は位置を示す。]において、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基が好ましい。 R^{11} としては、水素原子、アルキル基、ハロゲン原子および水酸基が好ましく、特に水素原子が好ましい。 R^{12} および R^{13} としては、一方が水素原子であり他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が好ましい。上記のナフチル基は、1-ナフチル基よりも2-ナフチル基の方が好ましく、2-ナフチル基の場合にはハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式中の6位または7位が好ましく、6位が最も好ましい。さらに、これらのナフチル基に塩素原子、フッ素原子、臭素原子、アルキニル基等が置換したものがより好ましく、さらには塩素原子、フッ素原子、臭素原子、アルキニル基等が置換したものが特に好ましい。具体的には、6-クロロ-2-ナフチル基、6-フルオロ-2-ナフチル基、6-ブロモ-2-ナフチル基、6-エチニル-2-ナフチル基、7-クロロ-2-ナフチル基、7-フルオロ-2-ナフチル基、7-ブロモ-2-ナフチル基、7-エチニル-2-ナフチル基等を好ましい例として挙げるができる。

下記の基



[基中、 X^1 、 R^{14} 、 R^{15} および R^{16} は、前記と同じものを示し、4～7の数字は位置を示す。]において、 X^1 はNH、NOH、N、OおよびSが好ましく、NH、OおよびSがより好ましい。 R^{14} は好ましくは水素原子、ハロゲン原子、アシル基、N-アルキルカルバモイル基、N、N-ジアルキルカルバモイル基、アルキル基であり、 R^{15} および R^{16} は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基が好ましい。 R^{15} および R^{16} としては、一方が水素原子もしくはハロゲン原子、好ましくはフッ素原子または塩素原子であり、他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が好ましい。ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式中の4位、5位または6位が好ましい。上記の式で表される具体的な基としては、5-クロロインドリル基、5-フルオロインドリル基、5-プロモインドリル基、5-エチニルインドリル基、5-メチルインドリル基、5-クロロ-4-フルオロインドリル基、5-クロロ-3-フルオロインドリル基、5-フルオロ-3-クロロインドリル基、5-エチニル-3-フルオロインドリル基、5-クロロ-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)インドリル基、5-フルオロ

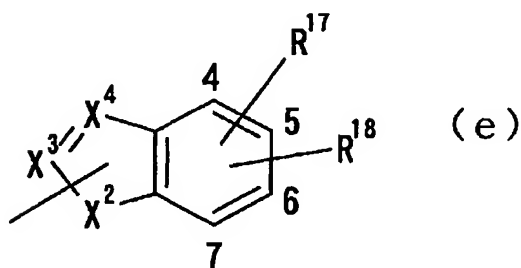
ー3ー (N, N-ジメチルカルバモイル) インドリル基、5-クロロ-3-ホルミルインドリル基、5-フルオロ-3-ホルミルインドリル基、6-クロロインドリル基、6-フルオロインドリル基、6-プロモインドリル基、6-エチニルインドリル基、6-メチルインドリル基、5-クロロベンゾチエニル基、5-フルオロベンゾチエニル基、5-プロモベンゾチエニル基、5-エチニルベンゾチエニル基、5-メチルベンゾチエニル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾチエニル基、6-クロロベンゾチエニル基、6-フルオロベンゾチエニル基、6-プロモベンゾチエニル基、6-エチニルベンゾチエニル基、6-メチルベンゾチエニル基、5-クロロベンゾフリル基、5-フルオロベンゾフリル基、5-プロモベンゾフリル基、5-エチニルベンゾフリル基、5-メチルベンゾフリル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾフリル基、6-クロロベンゾフリル基、6-フルオロベンゾフリル基、6-プロモベンゾフリル基、6-エチニルベンゾフリル基、6-メチルベンゾフリル基等を好ましい例として挙げる事ができ、これらの置換基がT¹と結合する位置は、特に限定されるものではないが、上記の式(d)中の2位または3位が好ましくい。具体的には5-クロロインドール-2-イル基、5-フルオロインドール-2-イル基、5-プロモインドール-2-イル基、5-エチニルインドール-2-イル基、5-メチルインドール-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロインドール-2-イル基、5-クロロ-3-フルオロインドール-2-イル基、3-プロモ-5-クロロインドール-2-イル基、3-クロロ-5-フルオロインドール-2-イル基、3-プロモ-5-フルオロインドール-2-イル基、5-プロモ-3-クロロインドール-2-イル基、5-プロモ-3-フルオロインドール-2-イル基、5-クロロ-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-フルオロ-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-プロモ-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-エチニル-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-クロロ-3-(N, N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-フルオロ-3-(N, N-ジメチルカルバモイル)イ

インドール-2-イル基、5-ブロモ-3-(N, N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-エチニル-3-(N, N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、6-クロロインドール-2-イル基、6-フルオロインドール-2-イル基、6-ブロモインドール-2-イル基、6-エチニルインドール-2-イル基、6-メチルインドール-2-イル基、5-クロロインドール-3-イル基、5-フルオロインドール-3-イル基、5-ブロモインドール-3-イル基、5-エチニルインドール-3-イル基、5-メチルインドール-3-イル基、5-クロロ-4-フルオロインドール-3-イル基、6-クロロインドール-3-イル基、6-フルオロインドール-3-イル基、6-ブロモインドール-3-イル基、6-エチニルインドール-3-イル基、6-メチルインドール-3-イル基、5-クロロベンゾチオフエン-2-イル基、5-フルオロベンゾチオフエン-2-イル基、5-ブロモベンゾチオフエン-2-イル基、5-エチニルベンゾチオフエン-2-イル基、5-メチルベンゾチオフエン-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾチオフエン-2-イル基、6-クロロベンゾチオフエン-2-イル基、6-フルオロベンゾチオフエン-2-イル基、6-ブロモベンゾチオフエン-2-イル基、6-エチニルベンゾチオフエン-2-イル基、6-メチルベンゾチオフエン-2-イル基、5-クロロベンゾチオフエン-3-イル基、5-フルオロベンゾチオフエン-3-イル基、5-ブロモベンゾチオフエン-3-イル基、5-エチニルベンゾチオフエン-3-イル基、5-メチルベンゾチオフエン-3-イル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾチオフエン-3-イル基、6-クロロベンゾチオフエン-3-イル基、6-フルオロベンゾチオフエン-3-イル基、6-ブロモベンゾチオフエン-3-イル基、6-エチニルベンゾチオフエン-3-イル基、6-メチルベンゾチオフエン-3-イル基、5-クロロベンゾフラン-2-イル基、5-フルオロベンゾフラン-2-イル基、5-ブロモベンゾフラン-2-イル基、5-エチニルベンゾフラン-2-イル基、5-メチルベンゾフラン-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロベ

ンゾフラン-2-イル基、6-クロロベンゾフラン-2-イル基、6-フルオロベンゾフラン-2-イル基、6-プロモベンゾフラン-2-イル基、6-エチニルベンゾフラン-2-イル基、6-メチルベンゾフラン-2-イル基、5-クロロベンゾフラン-3-イル基、5-フルオロベンゾフラン-3-イル基、5-プロモベンゾフラン-3-イル基、5-エチニルベンゾフラン-3-イル基、5-メチルベンゾフラン-3-イル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾフラン-3-イル基、6-クロロベンゾフラン-3-イル基、6-フルオロベンゾフラン-3-イル基、6-プロモベンゾフラン-3-イル基、6-エチニルベンゾフラン-3-イル基、6-メチルベンゾフラン-3-イル基等がより好ましくい。さらに5-クロロインドール-2-イル基、5-フルオロインドール-2-イル基、5-プロモインドール-2-イル基、5-エチニルインドール-2-イル基、5-メチルインドール-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロインドール-2-イル基、6-クロロインドール-2-イル基、6-フルオロインドール-2-イル基、6-プロモインドール-2-イル基、6-エチニルインドール-2-イル基、6-メチルインドール-2-イル基、5-クロロ-3-フルオロインドール-2-イル基、3-プロモ-5-クロロインドール-2-イル基、3-クロロ-5-フルオロインドール-2-イル基、3-プロモ-5-フルオロインドール-2-イル基、5-プロモ-3-クロロインドール-2-イル基、5-プロモ-3-フルオロインドール-2-イル基、5-クロロ-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-フルオロ-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-プロモ-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-エチニル-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-クロロ-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-フルオロ-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-プロモ-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-エチニル-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-クロロベンゾチオフエン-2-イル基、5-フルオロベ

ンゾチオフエン-2-イル基、5-ブロモベンゾチオフエン-2-イル基、5-エチニルベンゾチオフエン-2-イル基、5-メチルベンゾチオフエン-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾチオフエン-2-イル基、6-クロロベンゾチオフエン-2-イル基、6-フルオロベンゾチオフエン-2-イル基、6-ブロモベンゾチオフエン-2-イル基、6-エチニルベンゾチオフエン-2-イル基、6-メチルベンゾチオフエン-2-イル基、5-クロロベンゾフラン-2-イル基、5-フルオロベンゾフラン-2-イル基、5-ブロモベンゾフラン-2-イル基、5-エチニルベンゾフラン-2-イル基、5-メチルベンゾフラン-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾフラン-2-イル基、6-クロロベンゾフラン-2-イル基、6-フルオロベンゾフラン-2-イル基、6-ブロモベンゾフラン-2-イル基、6-エチニルベンゾフラン-2-イル基、6-メチルベンゾフラン-2-イル基が特に好ましい。

下記の基



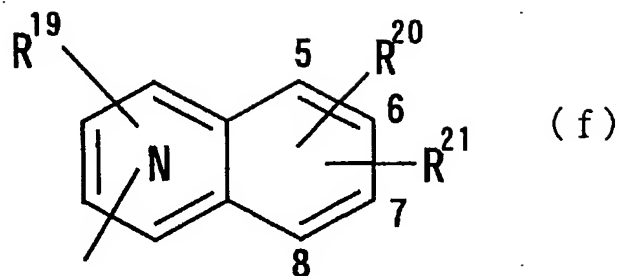
[基中、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^{17} および R^{18} は、前記と同じものを示し、4～7の数字は位置を示す。]において、 X^2 は、NH、OまたはSであることが好ましく、 X^3 および X^4 は、いずれか一方がCHまたはCであることが好ましく、特に一方がCであることが好ましい。 R^{17} および R^{18} は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基が好ましい。 R^{17} および R^{18} としては、一方が水素原子であり他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロ

ゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が好ましい。ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式中の5位または6位が好ましい。上記の式で表される具体的な基としては、5-クロロインダゾリル基、5-フルオロインダゾリル基、5-プロモインダゾリル基、5-エチニルインダゾリル基、6-クロロインダゾリル基、6-フルオロインダゾリル基、6-プロモインダゾリル基、6-エチニルインダゾリル基、5-クロロベンゾイミダゾリル基、5-フルオロベンゾイミダゾリル基、5-プロモベンゾイミダゾリル基、5-エチニルベンゾイミダゾリル基、6-クロロベンゾイミダゾリル基、6-フルオロベンゾイミダゾリル基、6-プロモベンゾイミダゾリル基、6-エチニルベンゾイミダゾリル基、5-クロロベンゾチアゾリル基、5-フルオロベンゾチアゾリル基、5-プロモベンゾチアゾリル基、5-エチニルベンゾチアゾリル基、6-クロロベンゾチアゾリル基、6-フルオロベンゾチアゾリル基、6-プロモベンゾチアゾリル基、6-エチニルベンゾチアゾリル基、5-クロロベンゾオキサゾリル基、5-フルオロベンゾオキサゾリル基、5-プロモベンゾオキサゾリル基、5-エチニルベンゾオキサゾリル基、6-クロロベンゾオキサゾリル基、6-フルオロベンゾオキサゾリル基、6-プロモベンゾオキサゾリル基、6-エチニルベンゾオキサゾリル基、5-クロロベンゾイソチアゾリル基、5-フルオロベンゾイソチアゾリル基、5-プロモベンゾイソチアゾリル基、5-エチニルベンゾイソチアゾリル基、6-クロロベンゾイソチアゾリル基、6-フルオロベンゾイソチアゾリル基、6-プロモベンゾイソチアゾリル基、6-エチニルベンゾイソチアゾリル基、5-クロロベンゾイソキサゾリル基、5-フルオロベンゾイソキサゾリル基、5-プロモベンゾイソキサゾリル基、5-エチニルベンゾイソキサゾリル基、6

ークロロベンゾイソキサゾリル基、6-フルオロベンゾイソキサゾリル基、6-プロモベンゾイソキサゾリル基、6-エチニルベンゾイソキサゾリル基等を好ましい例として挙げることができ、これらの置換基がT¹と結合する位置は、特に限定されるものではない。具体的には5-クロロインダゾール-3-イル基、5-フルオロインダゾール-3-イル基、5-プロモインダゾール-3-イル基、5-エチニルインダゾール-3-イル基、6-クロロインダゾール-3-イル基、6-フルオロインダゾール-3-イル基、6-プロモインダゾール-3-イル基、6-エチニルインダゾール-3-イル基、5-クロロベンゾイミダゾール-2-イル基、5-フルオロベンゾイミダゾール-2-イル基、5-プロモベンゾイミダゾール-2-イル基、5-エチニルベンゾイミダゾール-2-イル基、6-クロロベンゾイミダゾール-2-イル基、6-フルオロベンゾイミダゾール-2-イル基、6-プロモベンゾイミダゾール-2-イル基、6-エチニルベンゾイミダゾール-2-イル基、5-クロロベンゾチアゾール-2-イル基、5-フルオロベンゾチアゾール-2-イル基、5-プロモベンゾチアゾール-2-イル基、5-エチニルベンゾチアゾール-2-イル基、6-クロロベンゾチアゾール-2-イル基、6-フルオロベンゾチアゾール-2-イル基、6-プロモベンゾチアゾール-2-イル基、6-エチニルベンゾチアゾール-2-イル基、5-クロロベンゾオキサゾール-2-イル基、5-フルオロベンゾオキサゾール-2-イル基、5-プロモベンゾオキサゾール-2-イル基、5-エチニルベンゾオキサゾール-2-イル基、6-クロロベンゾオキサゾール-2-イル基、6-フルオロベンゾオキサゾール-2-イル基、6-プロモベンゾオキサゾール-2-イル基、6-エチニルベンゾオキサゾール-2-イル基、5-クロロベンゾイソチアゾール-3-イル基、5-フルオロベンゾイソチアゾール-3-イル基、5-プロモベンゾイソチアゾール-3-イル基、5-エチニルベンゾイソチアゾール-3-イル基、6-クロロベンゾイソチアゾール-3-イル基、6-フルオロベンゾイソチアゾール-3-イル基、6-プロモベンゾイソチアゾール-3-イル基、6

ーエチニルベンゾイソチアゾールー3ーイル基、5ークロロベンゾイソキサゾールー3ーイル基、5ーフルオロベンゾイソキサゾールー3ーイル基、5ープロモベンゾイソキサゾールー3ーイル基、5ーエチニルベンゾイソキサゾールー3ーイル基、6ークロロベンゾイソキサゾールー3ーイル基、6ーフルオロベンゾイソキサゾールー3ーイル基、6ープロモベンゾイソキサゾールー3ーイル基、6ーエチニルベンゾイソキサゾールー3ーイル基がより好ましい。さらに5ークロロベンゾイミダゾールー2ーイル基、5ーフルオロベンゾイミダゾールー2ーイル基、5ープロモベンゾイミダゾールー2ーイル基、5ーエチニルベンゾイミダゾールー2ーイル基、6ークロロベンゾイミダゾールー2ーイル基、6ーフルオロベンゾイミダゾールー2ーイル基、6ープロモベンゾイミダゾールー2ーイル基、6ーエチニルベンゾイミダゾールー2ーイル基、5ークロロベンゾチアゾールー2ーイル基、5ーフルオロベンゾチアゾールー2ーイル基、5ープロモベンゾチアゾールー2ーイル基、5ーエチニルベンゾチアゾールー2ーイル基、6ークロロベンゾチアゾールー2ーイル基、6ーフルオロベンゾチアゾールー2ーイル基、6ープロモベンゾチアゾールー2ーイル基、6ーエチニルベンゾチアゾールー2ーイル基、5ークロロベンゾオキサゾールー2ーイル基、5ーフルオロベンゾオキサゾールー2ーイル基、5ープロモベンゾオキサゾールー2ーイル基、5ーエチニルベンゾオキサゾールー2ーイル基、6ークロロベンゾオキサゾールー2ーイル基、6ーフルオロベンゾオキサゾールー2ーイル基、6ープロモベンゾオキサゾールー2ーイル基、6ーエチニルベンゾオキサゾールー2ーイル基が特に好ましく、5ークロロベンゾイミダゾールー2ーイル基、5ーフルオロベンゾイミダゾールー2ーイル基、5ープロモベンゾイミダゾールー2ーイル基、5ーエチニルベンゾイミダゾールー2ーイル基が中でもさらに好ましい。

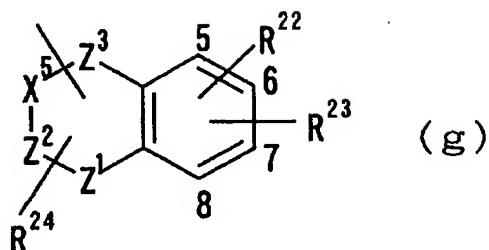
下記の基



[基中、Nは R^{19} が置換する環の炭素原子の1個または2個が窒素原子に置換されていることを示し、 R^{19} 、 R^{20} および R^{21} は、前記と同じものを示し、5～8の数字は位置を示す。]において、 R^{19} 、 R^{20} および R^{21} は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基が好ましい。 R^{19} は水素原子が特に好ましく、 R^{20} および R^{21} は、それらの一方が水素原子であり他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が好ましい。ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式中の6位または7位が好ましい。上記の式で表される具体的な基としては、キノリニル基、イソキノリニル基、シンノリニル基が挙げられる。このうち6-クロロキノリニル基、6-フルオロキノリニル基、6-ブロモキノリニル基、6-エチニルキノリニル基、6-クロロイソキノリニル基、6-フルオロイソキノリニル基、6-ブロモイソキノリニル基、6-エチニルイソキノリニル基、7-クロロシンノリニル基、7-フルオロシンノリニル基、7-ブロモシンノリニル基、7-エチニルシンノリニル基等が好ましい。さらに6-クロロキノリン-2-イル基、6-フルオロキノリン-2-イル基、6-ブロモキノリン-2-イル

基、6-エチニルキノリン-2-イル基、6-クロロキノリン-3-イル基、6-フルオロキノリン-3-イル基、6-ブロモキノリン-3-イル基、6-エチニルキノリン-3-イル基、7-クロロキノリン-2-イル基、7-フルオロキノリン-2-イル基、7-ブロモキノリン-2-イル基、7-エチニルキノリン-2-イル基、7-クロロキノリン-3-イル基、7-フルオロキノリン-3-イル基、7-ブロモキノリン-3-イル基、7-エチニルキノリン-3-イル基、6-クロロイソキノリン-3-イル基、6-フルオロイソキノリン-3-イル基、6-ブロモイソキノリン-3-イル基、6-エチニルイソキノリン-3-イル基、7-クロロイソキノリン-3-イル基、7-フルオロイソキノリン-3-イル基、7-ブロモイソキノリン-3-イル基、7-エチニルイソキノリン-3-イル基、7-クロロシンノリン-3-イル基、7-フルオロシンノリン-3-イル基、7-ブロモシンノリン-3-イル基、7-エチニルシンノリン-3-イル基等が特に好ましく、6-クロロキノリン-2-イル基、6-フルオロキノリン-2-イル基、6-ブロモキノリン-2-イル基、6-エチニルキノリン-2-イル基、7-クロロキノリン-3-イル基、7-フルオロキノリン-3-イル基、7-ブロモキノリン-3-イル基、7-エチニルキノリン-3-イル基、7-クロロイソキノリン-3-イル基、7-フルオロイソキノリン-3-イル基、7-ブロモイソキノリン-3-イル基、7-エチニルイソキノリン-3-イル基、7-クロロシンノリン-3-イル基、7-フルオロシンノリン-3-イル基、7-ブロモシンノリン-3-イル基、7-エチニルシンノリン-3-イル基が中でもさらに好ましい。

下記の基



[基中、5～8の数字は位置を示し、 X^5 は CH_2 、 CH 、 N または NH を示し、 Z^1 は N 、 NH または O を示し、 Z^2 は CH_2 、 CH 、 C または N を示し、 Z^3 は CH 、 CH 、 S 、 SO_2 または $C=O$ を示し、 X^5-Z^2 は X^5 と Z^2 が単結合または二重結合で結合していることを示し、 R^{22} 、 R^{23} および R^{24} は前記と同じものを示す。

]において、 R^{22} および R^{23} は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基が好ましい。

R^{22} および R^{23} は、それらの一方が水素原子であり他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が好ましい。ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式中の6位または7位が好ましい。 R^{24} としては、水素原子またはアルキル基が好ましく、アルキル基としては、メチル基が好ましい。 R^{24} としては、水素原子が特に好ましい。上記の式で表される具体的な基としては、

4-オキソジヒドロキノリニル基、テトラヒドロキノリニル基、4-オキソジヒドロキナゾリン-2-イル基、4-オキソテトラヒドロシンノリニル基、4-オキソベンゾピラニル基、4-オキソベンゾチアジアニル基、1,1-ジオキシ-4-オキソベンゾチアジアニル基、ベンズオキサジアジニル基等を挙げることができる。より具体的な基としては、6-クロロ-4-オキソジヒドロキノリ

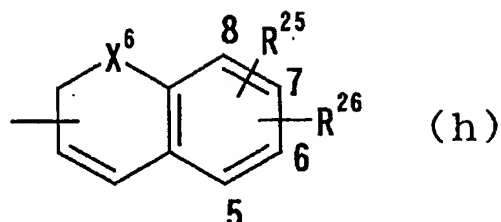
ニル基、6-フルオロ-4-オキシジヒドロキノリニル基、6-ブロモ-4-オキシジヒドロキノリニル基、6-エチニル-4-オキシジヒドロキノリニル基、7-クロロ-4-オキシジヒドロキノリニル基、7-フルオロ-4-オキシジヒドロキノリニル基、7-ブロモ-4-オキシジヒドロキノリニル基、7-エチニル-4-オキシジヒドロキノリニル基、6-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリニル基、6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリニル基、6-ブロモ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリニル基、6-エチニル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリニル基、7-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリニル基、7-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリニル基、7-ブロモ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリニル基、7-エチニル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリニル基、6-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル基、6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル基、6-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル基、6-エチニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル基、7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル基、7-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル基、7-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル基、7-エチニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル基、6-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキシシンノリニル基、6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキシシンノリニル基、6-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキシシンノリニル基、6-エチニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキシシンノリニル基、7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキシシンノリニル基、7-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキシシンノリニル基、7-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキシシンノリニル基、7-エチニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキシシンノリニル基、6-クロロ-4H-4-オキソベンゾピラニル基、6-フルオロ-4H-4-オキソベンゾピラニル基、6-ブロモ-4

H-4-オキソベンゾピラニル基、6-エチニル-4H-4-オキソベンゾピラニル基、7-クロロ-4H-4-オキソベンゾピラニル基、7-フルオロ-4H-4-オキソベンゾピラニル基、7-プロモ-4H-4-オキソベンゾピラニル基、7-エチニル-4H-4-オキソベンゾピラニル基、6-クロロ-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、6-フルオロ-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、6-プロモ-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、6-エチニル-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、7-クロロ-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、7-フルオロ-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、7-プロモ-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、7-エチニル-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、6-クロロ-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジニル基、6-フルオロ-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジニル基、6-プロモ-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジニル基、6-エチニル-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジニル基、7-クロロ-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジニル基、7-フルオロ-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジニル基、7-プロモ-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジニル基、7-エチニル-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジニル基等が挙げられる。特に6-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-プロモ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-エチニル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、7-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、7-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、7-プロモ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、7-エチニル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾ

リン-2-イル基、6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、6-ブロモ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、6-エチニル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、7-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、7-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、7-ブロモ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、7-エチニル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、6-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-イル基、6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-イル基、6-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-イル基、6-エチニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-イル基、6-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリン-2-イル基、6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリン-2-イル基、6-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリン-2-イル基、6-エチニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリン-2-イル基、7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリン-2-イル基、7-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリン-2-イル基、7-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリン-2-イル基、7-エチニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリン-2-イル基、6-クロロ-4H-4-オキソベンゾピラン-2-イル基、6-フルオロ-4H-4-オキソベンゾピラン-2-イル基、6-ブロモ-4H-4-オキソベンゾピラン-2-イル基、6-エチニル-4H-4-オキソベンゾピラン-2-イル基、7-クロロ-4H-4-オキソベンゾピラン-2-イル基、7-フルオロ-4H-4-オキソベンゾピラン-2-イル基、7-ブロモ-4H-4-オキソベンゾピラン-2-イル基、7-エチニル-4H-4-オキソベンゾピラン-2-イル基、6-クロロ-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル基、6-フルオ

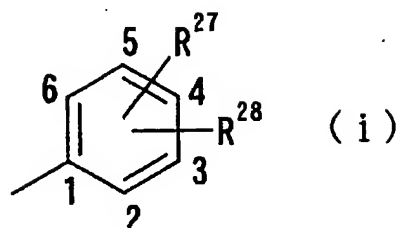
ロ-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル基、
6-ブロモ-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-
イル基、6-エチニル-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジ
アジン-3-イル基、7-クロロ-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベン
ゾチアジアジン-3-イル基、7-フルオロ-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2,
4-ベンゾチアジアジン-3-イル基、7-ブロモ-1, 1-ジオキシ-2H-
1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル基、7-エチニル-1, 1-ジオキ
シ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル基、6-クロロ-2H-
1, 2, 4-ベンズオキサジアジン-3-イル基、6-フルオロ-2H-1, 2,
4-ベンズオキサジアジン-3-イル基、6-ブロモ-2H-1, 2, 4-ベン
ズオキサジアジン-3-イル基、6-エチニル-2H-1, 2, 4-ベンズオキ
サジアジン-3-イル基、7-クロロ-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジ
ン-3-イル基、7-フルオロ-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジン-3
-イル基、7-ブロモ-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジン-3-イル基、
7-エチニル-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジン-3-イル基等が好ま
しく、6-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-
フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-ブロモ-
4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-エチニル-4-オキ
ソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-クロロ-4-オキソ-1, 4-
ジヒドロキナゾリン-2-イル基、6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒ
ドロキナゾリン-2-イル基、6-ブロモ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナ
ゾリン-2-イル基、6-エチニル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン
-2-イル基が中でもさらに好ましい。

下記の基



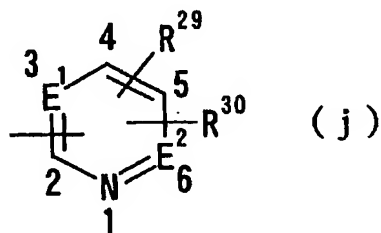
[基中、 X^6 はOまたはSを示し、 R^{25} および R^{26} は前記と同じものを示し、5～8の数字は位置を示す。]において、 X^6 はOが好ましく、 R^{25} および R^{26} は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基が好ましい。 R^{25} および R^{26} は、それらの一方が水素原子であり他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が好ましい。ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式中の6位または7位が好ましい。具体的な基としては、6-クロロ-2H-クロメン-3-イル基、6-フルオロ-2H-クロメン-3-イル基、6-ブロモ-2H-クロメン-3-イル基、6-エチニル-2H-クロメン-3-イル基、7-クロロ-2H-クロメン-3-イル基、7-フルオロ-2H-クロメン-3-イル基、7-ブロモ-2H-クロメン-3-イル基、7-エチニル-2H-クロメン-3-イル基を挙げることができる。7-クロロ-2H-クロメン-3-イル基、7-フルオロ-2H-クロメン-3-イル基、7-ブロモ-2H-クロメン-3-イル基、7-エチニル-2H-クロメン-3-イル基が特に好ましい。

下記の基



[基中、 R^{27} および R^{28} は、前記と同じものを示し、1～6の数字は位置を示す。]
]において、 R^{27} および R^{28} としては、一方が水素原子またはハロゲン原子であり、他方が水素原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基またはN，N-ジアルキルカルバモイル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が特に好ましい。
 上記の式で表される具体的な基としては、フェニル基、クロロフェニル基、フルオロフェニル基、プロモフェニル基、エチニルフェニル基、クロロフルオロフェニル基等を好ましい例として挙げることができ、それらの基におけるハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、置換基が1つの場合は、上記の式中の3位及び4位が特に好ましく、置換基が2つの場合は、上記の式中の4位と2位または3位との組合せが特に好ましい。具体的には、フェニル基、4-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-プロモフェニル基、4-エチニルフェニル基、3-クロロフェニル基、3-フルオロフェニル基、3-プロモフェニル基、3-エチニルフェニル基、3-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-クロロ-3-フルオロフェニル基、4-クロロ-2-フルオロフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-プロモ-2-フルオロフェニル基、2-プロモ-4-フルオロフェニル基、2，4-ジクロロフェニル基、2，4-ジフルオロフェニル基、2，4-

ージブプロモフェニル基、4-クロロ-3-メチルフェニル基、4-フルオロ-3-メチルフェニル基、4-ブプロモ-3-メチルフェニル基、4-クロロ-2-メチルフェニル基、4-フルオロ-2-メチルフェニル基、4-ブプロモ-2-メチルフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、3,4-ジブプロモフェニル基を好ましい例として挙げる事ができる。

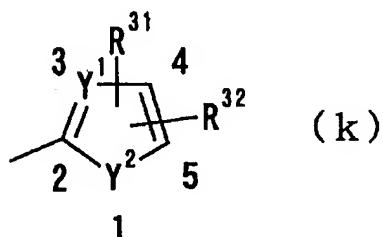


[基中、E¹、E²、R²⁹およびR³⁰は、前記と同じものを示し、1～6の数字は位置を示す。]において、R²⁹およびR³⁰としては、一方が水素原子またはハロゲン原子であり、他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が特に好ましい。上記の式で表される具体的な基としては、ピリジル基、ピリミジル基、ピリダジニル基等が挙げられ、それらの基におけるハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、基T¹との結合が上記の式中の2位である場合、上記の式中の4位及び5位が特に好ましい。具体的には、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、4-クロロ-2-ピリジル基、4-フルオロ-2-ピリジル基、4-ブプロモ-2-ピリジル基、4-エチニル-2-ピリジル基、4-クロロ-3-ピリジル基、4-フルオロ-3-ピリジル基、4-ブプロモ-3-ピリジル基、4-エチニル-3-ピリジル基、5-クロロ-2-ピリジル基、5-フ

ルオロ-2-ピリジル基、5-ブromo-2-ピリジル基、5-エチニル-2-ピリジル基、4-クロロ-5-フルオロ-2-ピリジル基、5-クロロ-4-フルオロ-2-ピリジル基、5-クロロ-3-ピリジル基、5-フルオロ-3-ピリジル基、5-ブromo-3-ピリジル基、5-エチニル-3-ピリジル基、5-クロロ-2-ピリミジル基、5-フルオロ-2-ピリミジル基、5-ブromo-2-ピリミジル基、5-エチニル-2-ピリミジル基、4-クロロ-3-ピリダジニル基、4-フルオロ-3-ピリダジニル基、4-ブromo-3-ピリダジニル基、4-エチニル-3-ピリダジニル基、6-クロロ-3-ピリダジニル基、6-フルオロ-3-ピリダジニル基、6-ブromo-3-ピリダジニル基、6-エチニル-3-ピリダジニル基等を好ましい例として挙げることができる。特に、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、4-クロロ-2-ピリジル基、4-フルオロ-2-ピリジル基、4-ブromo-2-ピリジル基、4-エチニル-2-ピリジル基、4-クロロ-3-ピリジル基、4-フルオロ-3-ピリジル基、4-ブromo-3-ピリジル基、4-エチニル-3-ピリジル基、5-クロロ-2-ピリジル基、5-フルオロ-2-ピリジル基、5-ブromo-2-ピリジル基、5-エチニル-2-ピリジル基、4-クロロ-5-フルオロ-2-ピリジル基、5-クロロ-4-フルオロ-2-ピリジル基、5-クロロ-3-ピリジル基、5-フルオロ-3-ピリジル基、5-ブromo-3-ピリジル基、5-エチニル-3-ピリジル基、6-クロロ-3-ピリダジニル基、6-フルオロ-3-ピリダジニル基、6-ブromo-3-ピリダジニル基、6-エチニル-3-ピリダジニル基、4-クロロ-3-ピリダジニル基、4-フルオロ-3-ピリダジニル基、4-ブromo-3-ピリダジニル基、4-エチニル-3-ピリダジニル基が好ましい。中でも、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、5-クロロ-2-ピリジル基、5-フルオロ-2-ピリジル基、5-ブromo-2-ピリジル基、5-エチニル-2-ピリジル基、5-クロロ-4-フルオロ-2-ピリジル基、4-クロロ-5-フルオロ-2-ピリジル基、4-クロロ-3-ピリダジニル基、4

ーフルオロー 3-ピリダジニル基、4-ブロモー 3-ピリダジニル基、4-エチニルー 3-ピリダジニル基がさらに好ましい。

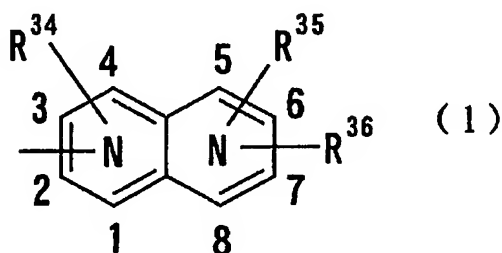
また、下記の基



[基中、 Y^1 、 Y^2 、 R^{31} および R^{32} は、前記と同じものを示し、1～5の数字は位置を示す。]において、 R^{31} および R^{32} としては、一方が水素原子またはハロゲン原子であり、他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が特に好ましい。上記の式で表される具体的な基としては、チエニル基、ピロリル基、フリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基等が挙げられ、それらの基におけるハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式中の4位及び5位が特に好ましい。具体的には、4-クロロ-2-チエニル基、4-フルオロ-2-チエニル基、4-ブロモ-2-チエニル基、4-エチニル-2-チエニル基、4-クロロ-2-ピロリル基、4-フルオロ-2-ピロリル基、4-ブロモ-2-ピロリル基、4-エチニル-2-ピロリル基、4-クロロ-2-フリル基、4-フルオロ-2-フリル基、4-ブロモ-2-フリル基、4-エチニル-2-フリル基、5-クロロ-2-チエニル基、5-フルオロ-2-チエニル基、5-ブロモ-2-チエニル基、5-エチニル-2-チエニル基、5-クロロ-2-チアゾ

リル基、5-フルオロ-2-チアゾリル基、5-ブロモ-2-チアゾリル基、5-エチニル-2-チアゾリル基、5-クロロ-2-オキサゾリル基、5-フルオロ-2-オキサゾリル基、5-ブロモ-2-オキサゾリル基、5-エチニル-2-オキサゾリル基等を挙げることができる。特に5-クロロ-2-チアゾリル基、5-フルオロ-2-チアゾリル基、5-ブロモ-2-チアゾリル基、5-エチニル-2-チアゾリル基が好ましい。

さらには、下記の基



[基中、1～8の数字は位置を示し、それぞれのNは1～4の炭素原子のいずれか1個および5～8の炭素原子のいずれか1個がそれぞれ窒素原子1個で置換されていることを示し、 $R^{34} \sim R^{36}$ は前記と同じものを示す。]において、それぞれの窒素原子の位置はいずれの位置関係でもよく、 R^{34} は水素原子またはハロゲン原子が好ましく、 R^{35} および R^{36} は一方が水素原子またはハロゲン原子であり、他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が特に好ましい。ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式で表される具体的な基としては、6-クロロ-1, 5-ナフチリジン-2-イル基、6-フルオロ-1, 5-ナフチリジン-2-イル基、6-ブロモ-1, 5-ナフチリジン-2-イル基、6-

エチニル-1, 5-ナフチリジン-2-イル基、7-クロロ-1, 5-ナフチリジン-2-イル基、7-フルオロ-1, 5-ナフチリジン-2-イル基、7-ブロモ-1, 5-ナフチリジン-2-イル基、7-エチニル-1, 5-ナフチリジン-2-イル基、6-クロロ-1, 5-ナフチリジン-3-イル基、6-フルオロ-1, 5-ナフチリジン-3-イル基、6-ブロモ-1, 5-ナフチリジン-3-イル基、6-エチニル-1, 5-ナフチリジン-3-イル基、7-クロロ-1, 5-ナフチリジン-3-イル基、7-フルオロ-1, 5-ナフチリジン-3-イル基、7-ブロモ-1, 5-ナフチリジン-3-イル基、7-エチニル-1, 5-ナフチリジン-3-イル基、6-クロロ-1, 7-ナフチリジン-2-イル基、6-フルオロ-1, 7-ナフチリジン-2-イル基、6-ブロモ-1, 7-ナフチリジン-2-イル基、6-エチニル-1, 7-ナフチリジン-2-イル基、6-クロロ-1, 7-ナフチリジン-3-イル基、6-フルオロ-1, 7-ナフチリジン-3-イル基、6-ブロモ-1, 7-ナフチリジン-3-イル基、6-エチニル-1, 7-ナフチリジン-3-イル基、6-クロロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル基、6-フルオロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル基、6-ブロモ-1, 8-ナフチリジン-2-イル基、6-エチニル-1, 8-ナフチリジン-2-イル基、7-クロロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル基、7-フルオロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル基、7-ブロモ-1, 8-ナフチリジン-2-イル基、7-エチニル-1, 8-ナフチリジン-2-イル基、6-クロロ-1, 8-ナフチリジン-3-イル基、6-フルオロ-1, 8-ナフチリジン-3-イル基、6-ブロモ-1, 8-ナフチリジン-3-イル基、6-エチニル-1, 8-ナフチリジン-3-イル基、7-クロロ-1, 8-ナフチリジン-3-イル基、7-フルオロ-1, 8-ナフチリジン-3-イル基、7-ブロモ-1, 8-ナフチリジン-3-イル基、7-エチニル-1, 8-ナフチリジン-3-イル基、6-クロロ-2, 5-ナフチリジン-3-イル基、6-フルオロ-2, 5-ナフチリジン-3-イル基、6-ブロモ-2, 5-ナフチリジン-3-イル基、6-

エチニル-2, 5-ナフチリジン-3-イル基、7-クロロ-2, 5-ナフチリジン-3-イル基、7-フルオロ-2, 5-ナフチリジン-3-イル基、7-ブロモ-2, 5-ナフチリジン-3-イル基、7-エチニル-2, 5-ナフチリジン-3-イル基、7-クロロ-2, 6-ナフチリジン-3-イル基、7-フルオロ-2, 6-ナフチリジン-3-イル基、7-ブロモ-2, 6-ナフチリジン-3-イル基、7-エチニル-2, 6-ナフチリジン-3-イル基、6-クロロ-2, 8-ナフチリジン-3-イル基、6-フルオロ-2, 8-ナフチリジン-3-イル基、6-ブロモ-2, 8-ナフチリジン-3-イル基、6-エチニル-2, 8-ナフチリジン-3-イル基、7-クロロ-2, 8-ナフチリジン-3-イル基、7-フルオロ-2, 8-ナフチリジン-3-イル基、7-ブロモ-2, 8-ナフチリジン-3-イル基、7-エチニル-2, 8-ナフチリジン-3-イル基、等が挙げられる。特に好ましいものとしては、7-クロロ-2, 5-ナフチリジン-3-イル基、7-フルオロ-2, 5-ナフチリジン-3-イル基、7-ブロモ-2, 5-ナフチリジン-3-イル基、7-エチニル-2, 5-ナフチリジン-3-イル基等が挙げられる。

上記の(a)～(1)の12種の基に加えて、置換基を有することもあるチエノピロリル基も好ましい。置換基は1～3個有してもよく、置換基としては、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基およびアルコキシカルボニルアルキル基を挙げることができ、中でも、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基およびハロゲノアルキル基が好ましい。具体的には、2-クロロチエノ[2, 3-b]ピロール-5-イル基、2-フルオロチエノ[2, 3-b]ピロール-5-イル基、2-ブロモチエノ[2, 3-b]ピロール-5

ーイル基または2-エチニルチエノ〔2, 3-b〕ピロール-5-イル基等を好ましいものとして挙げるができる。

<基Q'について>

本発明においては、Q'は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を意味する。

上記の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基としては、例えばシクロペンチル基、シクロペンテニル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、フェニル基等を挙げることができ、シクロペンチル基、シクロヘキシル基およびフェニル基が好ましく、フェニル基がより好ましい。

飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基とは、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を有する複素環が1価の基となったものを示し、例えばフリル基、ピロリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリニル基、オキサゾリル基、オキサゾリニル基、チアゾリル基、チアゾリニル基、チアジアゾリル基、フラザニル基、ピラニル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、オキサジニル基、オキサジアジニル基、モルホリニル基、チアジニル基、チアジアジニル基、チオモルホリニル基、テトラゾリル基、トリアゾリル基、トリアジニル基、アゼピニル基、ジアゼピニル基およびトリアゼピニル基等を挙げることができ、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、フラザニル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基、チアジアジニル基およびトリアゾリル基が好ましく、チエニル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、ピリミジル基、

ピリダジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基およびピペリジニル基がより好ましい。また、これらの複素環式基のうち、含窒素複素環式基では、N-オキシドとなってもよい。

飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基としては、一般式(1)中のQ⁴の説明において記載した飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基と同じものを意味する。具体的な例としては、インデニル基、インダニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等を挙げることができ、インデニル基、インダニル基、ナフチル基およびテトラヒドロナフチル基が好ましい。

飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基としては、一般式(1)中のQ⁴の説明において記載した飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基と同じものを意味し、具体的な例としては、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、インドリル基、インドリニル基、イソインドリル基、イソインドリニル基、インダゾリル基、キノリル基、ジヒドロキノリル基、4-オキソジヒドロキノリル基(ジヒドロキノリン-4-オン)、テトラヒドロキノリル基、イソキノリル基、テトラヒドロイソキノリル基、クロメニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、4H-4-オキソベンゾピラニル基、3,4-ジヒドロ-4H-4-オキソベンゾピラニル基、4H-キノリジニル基、キナゾリニル基、ジヒドロキナゾリニル基、テトラヒドロキナゾリニル基、キノキサリニル基、テトラヒドロキノキサリニル基、シンノリニル基、テトラヒドロシンノリニル基、インドリジニル基、テトラヒドロインドリジニル基、ベンゾチアゾリル基、テトラヒドロベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ナフチリジニル基、テトラヒドロナフチリジニル基、チエノピリジニル基、テトラヒドロチエノピリジニル基、チアゾロピリジニル基、テトラヒドロチアゾロピリジニル基、チアゾロピリダジニル基、テトラヒドロチアゾロピリダジニル基、ピロロピリジ

ル基、ジヒドロピロロピリジル基、テトラヒドロピロロピリジル基、ピロロピリミジニル基、ジヒドロピロロピリミジニル基、ピリドキナゾリニル基、ジヒドロピリドキナゾリニル基、ピリドピリミジニル基、テトラヒドロピリドピリミジニル基、ピラノチアゾリル基、ジヒドロピラノチアゾリル基、フロピリジル基、テトラヒドロフロピリジル基、オキサゾロピリジル基、テトラヒドロオキサゾロピリジル基、オキサゾロピリダジニル基、テトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、ピロロチアゾリル基、ジヒドロピロロチアゾリル基、ピロロオキサゾリル基、ジヒドロピロロオキサゾリル基、チエノピロリル基、チアゾロピリミジニル基、ジヒドロチアゾロピリミジニル基、4-オキソーテトラヒドロシンノリニル基、1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、1, 1-ジオキシー-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、1, 2, 4-ベンゾオキサジアジニル基、シクロペンタピラニル基、チエノフラニル基、フロピラニル基、ピリドオキサジニル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、イミダゾピリジル基、テトラヒドロイミダゾピリジル基、ピラジノピリダジニル基、ベンズイソキノリル基、フロシンノリル基、ピラゾロチアゾロピリダジニル基、テトラヒドロピラゾロチアゾロピリダジニル基、ヘキサヒドロチアゾロピリダジノピリダジニル基、イミダゾトリアジニル基、オキサゾロピリジル基、ベンゾオキセピニル基、ベンゾアゼピニル基、テトラヒドロベンゾアゼピニル基、ベンゾジアゼピニル基、ベンゾトリアゼピニル基、チエノアゼピニル基、テトラヒドロチエノアゼピニル基、チエノジアゼピニル基、チエノトリアゼピニル基、チアゾロアゼピニル基、テトラヒドロチアゾロアゼピニル基、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基、5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基等を挙げることができる。このうちベンゾチアゾリル基、テトラヒドロベンゾチアゾリル基、チエノピリジル基、テトラヒドロチエノピリジル基、チエノピロリル基、チアゾロピリジル基、テトラヒドロチアゾロピリジル基、チアゾロピリダジニル基、テトラヒドロチアゾロピリダジニル基、

ピロロピリミジニル基、ジヒドロピロロピリミジニル基、ピラノチアゾリル基、ジヒドロピラノチアゾリル基、フロピリジル基、テトラヒドロフロピリジル基、オキサゾロピリジル基、テトラヒドロオキサゾロピリジル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、テトラヒドロピロロピリジル基、オキサゾロピリダジニル基、テトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、ピロロチアゾリル基、ジヒドロピロロチアゾリル基、ピロロオキサゾリル基、ジヒドロピロロオキサゾリル基、チアゾロピリミジニル基、ジヒドロチアゾロピリミジニル基、ベンゾアゼピニル基、テトラヒドロベンゾアゼピニル基、チアゾロアゼピニル基、テトラヒドロチアゾロアゼピニル基、チエノアゼピニル基、テトラヒドロチエノアゼピニル基、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基および5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基が好ましく、特にテトラヒドロベンゾチアゾリル基、テトラヒドロチエノピリジル基、テトラヒドロチアゾロピリジル基、テトラヒドロチアゾロピリダジニル基、ジヒドロピロロピリミジニル基、ジヒドロピラノチアゾリル基、テトラヒドロオキサゾロピリジル基、ジヒドロピロロチアゾリル基、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基および5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基が好ましい。

上記の縮合複素環式基における縮合の形式には特に制限はなく、例えばチエノピリジンでは、チエノ[2, 3-b]ピリジン、チエノ[2, 3-c]ピリジン、チエノ[3, 2-b]ピリジン、チエノ[3, 2-c]ピリジン、チエノ[3, 4-b]ピリジン、チエノ[3, 4-c]ピリジンのいずれでもよいが、チエノ[2, 3-c]ピリジンおよびチエノ[3, 2-c]ピリジンが好ましい。チエノピロリル基では、チエノ[2, 3-b]ピロリル、チエノ[3, 2-b]ピロリル基のいずれでもよい。チアゾロピリジンでは、チアゾロ[4, 5-b]ピリジン、チアゾロ[4, 5-c]ピリジン、チアゾロ[5, 4-b]ピリジン、チ

アゾロ [5, 4-c] ピリジン、チアゾロ [3, 4-a] ピリジン、チアゾロ [3, 2-a] ピリジンのいずれでもよいが、チアゾロ [4, 5-c] ピリジンおよびチアゾロ [5, 4-c] ピリジンが好ましい。チアゾロピリダジンでは、チアゾロ [4, 5-c] ピリダジン、チアゾロ [4, 5-d] ピリダジン、チアゾロ [5, 4-c] ピリダジン、チアゾロ [3, 2-b] ピリダジンのいずれでもよいが、チアゾロ [4, 5-d] ピリダジンが好ましい。ピロロピリジンでは、ピロロ [2, 3-b] ピリジン、ピロロ [2, 3-c] ピリジン、ピロロ [3, 2-b] ピリジン、ピロロ [3, 2-c] ピリジン、ピロロ [3, 4-b] ピリジン、ピロロ [3, 4-c] ピリジンのいずれでもよいが、ピロロ [2, 3-c] ピリジンおよびピロロ [3, 2-c] ピリジンが好ましい。ピロロピリミジンでは、ピロロ [3, 4-d] ピリミジン、ピロロ [3, 2-d] ピリミジン、ピロロ [2, 3-d] ピリミジンのいずれでもよいが、ピロロ [3, 4-d] ピリミジンが好ましい。ピリドピリミジンでは、ピリド [2, 3-d] ピリミジン、ピリド [3, 2-d] ピリミジン、ピリド [3, 4-d] ピリミジン、ピリド [4, 3-d] ピリミジン、ピリド [1, 2-c] ピリミジン、ピリド [1, 2-a] ピリミジンのいずれでもよいが、ピリド [3, 4-d] ピリミジンおよびピリド [4, 3-d] ピリミジンが好ましい。ピラノチアゾールでは、ピラノ [2, 3-d] チアゾール、ピラノ [4, 3-d] チアゾール、ピラノ [3, 4-d] チアゾール、ピラノ [3, 2-d] チアゾールのいずれでもよいが、ピラノ [4, 3-d] チアゾールおよびピラノ [3, 4-d] チアゾールが好ましい。フロピリジンでは、フロ [2, 3-b] ピリジン、フロ [2, 3-c] ピリジン、フロ [3, 2-b] ピリジン、フロ [3, 2-c] ピリジン、フロ [3, 4-b] ピリジン、フロ [3, 4-c] ピリジンのいずれでもよいが、フロ [2, 3-c] ピリジンおよびフロ [3, 2-c] ピリジンが好ましい。オキサゾロピリジンでは、オキサゾロ [4, 5-b] ピリジン、オキサゾロ [4, 5-c] ピリジン、オキサゾロ [5, 4-b] ピリジン、オキサゾロ [5, 4-c] ピリジン、オキ

サゾロ [3, 4-a] ピリジン、オキサゾロ [3, 2-a] ピリジンのいずれでもよく、オキサゾロ [4, 5-c] ピリジンおよびオキサゾロ [5, 4-c] ピリジンが好ましい。オキサゾロピリダジンでは、オキサゾロ [4, 5-c] ピリダジン、オキサゾロ [4, 5-d] ピリダジン、オキサゾロ [5, 4-c] ピリダジン、オキサゾロ [3, 4-b] ピリダジンのいずれでもよいが、オキサゾロ [4, 5-d] ピリダジンが好ましい。ピロロチアゾールでは、ピロロ [2, 1-b] チアゾール、ピロロ [1, 2-c] チアゾール、ピロロ [2, 3-d] チアゾール、ピロロ [3, 2-d] チアゾール、ピロロ [3, 4-d] チアゾールのいずれでもよく、ピロロ [3, 4-d] チアゾールが好ましい。ピロロオキサゾールでは、ピロロ [2, 1-b] オキサゾール、ピロロ [1, 2-c] オキサゾール、ピロロ [2, 3-d] オキサゾール、ピロロ [3, 2-d] オキサゾール、ピロロ [3, 4-d] オキサゾールのいずれでもよいが、ピロロ [3, 4-d] オキサゾールが好ましい。ベンゾアゼピンでは、1H-1-ベンゾアゼピン、1H-2-ベンゾアゼピン、1H-3-ベンゾアゼピンのいずれでもよいが、1H-3-ベンゾアゼピンが好ましい。チアゾロ [4, 5-c] アゼピンでは、4H-チアゾロ [4, 5-c] アゼピン、4H-チアゾロ [4, 5-d] アゼピン、4H-チアゾロ [5, 4-c] アゼピンのいずれでもよいが、4H-チアゾロ [4, 5-d] アゼピンが好ましい。チエノ [2, 3-c] アゼピンでは、4H-チエノ [2, 3-d] アゼピン、4H-チエノ [3, 2-c] アゼピンのいずれでもよいが、4H-チエノ [2, 3-d] アゼピンが好ましい。

また、これらの複素環式基のうち、含窒素複素環式基では、N-オキシドとなってもよい。なお、上記の置換基がQ²と結合する位置は、特に限定されない。

上記の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基は、それぞれ1～3個の置換基を有することもあり、その置換基としては、水酸基、

フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子のハロゲン原子、ハロゲン原子が1個～3個置換したハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基（以下、 C_1-C_6 アルキル基といい、直鎖状、分枝状および環状のものを意味する；例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基などの直鎖または分枝状の C_1-C_6 アルキル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、1-メチルシクロプロピル基などの C_3-C_6 シクロアルキル基）、 C_3-C_6 シクロアルキル C_1-C_6 アルキル基（例えば、シクロプロピルメチル基など）、ヒドロキシ C_1-C_6 アルキル基（例えば、ヒドロキシエチル基、1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル基など）、 C_1-C_6 アルコキシ基（例えば、メトキシ基、エトキシ基など）、 C_1-C_6 アルコキシ C_1-C_6 アルキル基、カルボキシ基、 C_2-C_6 カルボキシアリル基（例えば、カルボキシメチル基など）、 C_2-C_6 アルコキシカルボニル C_1-C_6 アルキル基（例えば、メトキシカルボニルメチル基、tert-ブトキシカルボニルメチル基など）、 C_2-C_6 アルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基、 C_2-C_6 アルケニル基（例えば、ビニル基、アリル基など）、 C_2-C_6 アルキニル基（例えば、エチニル基、プロピニル基など）、 C_2-C_6 アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基など）、アミノ C_1-C_6 アルキル基（例えば、アミノメチル基、アミノエチル基など）、 C_1-C_6 アルキルアミノ C_1-C_6 アルキル基（例えば、N-メチルアミノメチル基、N-エチルアミノメチル基など）、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ C_1-C_6 アルキル基（例えば、N,N-ジメチルアミノメチル基、N,N-ジエチルアミノメチル基、N-エチル-N-メチルアミノエチル基など）、 C_2-C_6 アルコキシカルボニルアミノ C_1-C_6 アルキル基（例えば、メトキシカルボニルアミノエチル基、tert-ブトキシカルボニルアミノエチル基など）、 C_1-C_6 アルカノイル基（例えば、ホルミル基、アセチル基、メチルプロピオニル基、シクロペンタンカルボニル基

など)、 C_1-C_6 アルカノイルアミノ C_1-C_6 アルキル基(例えば、アセチルアミノメチル基など)、 C_1-C_6 アルキルスルホニル基(例えば、メタンスルホニル基など)、 C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ C_1-C_6 アルキル基(例えば、メタンスルホニルアミノメチル基など)、カルバモイル基、 C_1-C_6 アルキルカルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、tert-ブチルカルバモイル基など)、N, N-ジ(C_1-C_6 アルキル)カルバモイル基(例えば、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、メチルエチルカルバモイル基など)、 C_1-C_6 アルキルアミノ基(例えば、N-メチルアミノ基、N-エチルアミノ基など)、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基(例えば、N, N-ジメチルアミノ基、N, N-ジエチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基など)、アミノスルホニル基、アリールスルホニル基(例えば、フェニルスルホニル基など)ハロゲン原子等が置換してもよいアリールカルボニル基(ベンゾイル基、4-フルオロベンゾイル基など)、 C_2-C_6 アルコキシカルボニル(C_1-C_6 アルキル)アミノ C_1-C_6 アルキル基(例えば、メトキシカルボニル(メチル)アミノメチル基、tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノメチル基など)、 C_1-C_6 アルキルスルホニル C_1-C_6 アルキル基(例えば、メチルスルホニルメチル基など)、1個または同種もしくは異種の2個の窒素、酸素または硫黄原子を含む5~6員の複素環式基(例えば、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、テトラヒドロピラニル基など)、上記の5~6員の複素環式基- C_1-C_4 アルキル基(例えば、モルホリノメチル基など)上記の5~6員の複素環式基-カルボニル基(例えば、ピロリジノカルボニル基など)、上記の5~6員の複素環式基-アミノ- C_1-C_4 アルキル基(例えば、N-(オキサゾール-2-イル)アミノメチル基など)、上記の5~6員の複素環式基-アミノ基(例えば、ピリジルアミノ基など)、上記の5~6員の複素環式基-オキシ基(例えば、4-ピリジニルオキシ基、(1-メチルイミノピペリジン-4-イル

）オキシ基など）、3～6員の複素環式基－カルボニル－ C_1 － C_4 アルキル基（例えば、4，4－ジオキソチオモルホリン－1－イル）カルボニルメチル基など）および上記の5～6員の複素環式基（ C_1 － C_6 アルキル）アミノ－ C_1 － C_4 アルキル基（例えば、N－（4，5－ジヒドロ－1，3－オキサゾール－2－イル）－N－メチルアミノメチル基など）等を挙げることができる。

Q¹の具体的な例を示すならば、2－アミノスルホニルフェニル基等の5～6員の環状炭化水素基、5－メチル－4，5，6，7－テトラヒドロチアゾロ[5，4－c]ピリジン－2－イル基、4，5，6，7－テトラヒドロチアゾロ[5，4－c]ピリジン－2－イル基、5－シクロプロピル－4，5，6，7－テトラヒドロチアゾロ[5，4－c]ピリジン－2－イル基、5－カルボキシメチル－4，5，6，7－テトラヒドロチアゾロ[5，4－c]ピリジン－2－イル基、5－ブチル－4，5，6，7－テトラヒドロチアゾロ[5，4－c]ピリジン－2－イル基、5－（4－ピリジル）－4，5，6，7－テトラヒドロチアゾロ[5，4－c]ピリジン－2－イル基、5－メチル－4，5，6，7－テトラヒドロチアゾロ[4，5－c]ピリジン－2－イル基、6－メチル－4，5，6，7－テトラヒドロチエノ[2，3－c]ピリジン－2－イル基、5－メチル－4，5，6，7－テトラヒドロオキサゾロ[5，4－c]ピリジン－2－イル基、5－メチル－4，6－ジヒドロ－5H－ピロロ[3，4－d]チアゾール－2－イル基、5，7－ジヒドロ－6－メチルピロロ[3，4－d]ピリミジン－2－イル基、5，6－ジメチル－4，5，6，7－テトラヒドロチアゾロ[4，5－d]ピリダジン－2－イル基、5，6－ジメチル－4，5，6，7－テトラヒドロオキサゾロ[4，5－d]ピリダジン－2－イル基、5－ジメチルアミノ－4，5，6，7－テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール－2－イル基、5－（4－ピリジル）－4，5，6，7－テトラヒドロチアゾロ[5，4－c]ピリジン－2－イル基、6，7－ジヒドロ－4H－ピラノ[4，3－d]チアゾール－2－イル基等の2環性複素環式基、4－ピリジル基、2－ピリジル基等のピリジル基、

4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル基等のジヒドロオキサゾリル基、4-[N-(4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-N-メチルアミノメチル]チオフェン-2-イル基、4-[N-(4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-N-メチルアミノメチル]-3-クロロチオフェン-2-イル基、5-(N-メチルアミノメチル)チアゾール-2-イル基、5-(N-メチルアミノメチル)チオフェン-2-イル基、5-(N, N-ジメチルアミノメチル)チアゾール-2-イル基、5-(N, N-ジメチルアミノメチル)チオフェン-2-イル基、5-(N, N-ジメチルアミノメチル)ピリジン-2-イル基等の5～6員の複素環式基を挙げることができる。ただし、これらの例は、何らQ¹について限定するものではない。

<基Q²について>

基Q²は、単結合、直鎖状もしくは分枝状の炭素数1～6のアルキレン基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルケニレン基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルキニレン基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を意味する。

基Q²において、直鎖状もしくは分枝状の炭素数1～6のアルキレン基としては、例えば、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基等を挙げることができる。

直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルケニレン基としては、例えば、ビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基、ペンテニレン基等を挙げることができる。なお、二重結合の位置は特に限定されるものではない。

直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルキニレン基としては、エチニレン基、プロピニレン基、ブチニレン基、ペンチニレン基、ヘキシニレン基等を挙げ

ることができる。なお、三重結合の位置は特に限定されるものではない。

2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基とは、一般式(1)中のQ⁴の説明において記載した飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素が2価の基となったものを意味し、具体的な例としては、シクロヘキシレン基、シクロヘキセニレン基、フェニレン基等を挙げることができ、シクロヘキシレン基およびフェニレン基が好ましい。

2価の飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基とは、一般式(1)中のQ⁴の説明において記載した飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環が2価の基となったものを意味し、具体的な例としては、フラン、ピロール、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、オキサゾリジン、チアゾール、チアジアゾール、フラザン、ピラン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン、オキサジン、オキサジアジン、モルホリン、チアジン、チアジアジン、チオモルホリン、テトラゾール、トリアゾール、トリアジン、アゼピン、ジアゼピン、トリアゼピン等が2価の基となったものを挙げることができ、中でもピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、チアジアゾール、フラザン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン、トリアゾール、トリアジン、アゼピン、ジアゼピンおよびトリアゼピンが2価の基となったものを好ましい例として挙げることができる。

2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基としては、一般式(1)中のQ⁴の説明において記載した飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素が2価の基となったものを意味し、具体的な例としては、インデン、インダン、ナフタレン、テトラヒドロナフタレン、アントラセン、フェナントレン等が2価の基となったものを挙げることができ、インダンおよびナフタレンが2価の基となったものを好ましい例として挙げることができる。

2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基としては、一般式(1)中のQ⁴の説明において記載した飽和もしくは不飽和の2環性または

3環性の縮合複素環が2価の基となったものを意味し、具体的な例としては、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、イソインドール、インダゾール、キノリン、テトラヒドロキノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、キナゾリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、キノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、シンノリン、テトラヒドロシンノリン、インドリジン、テトラヒドロインドリジン、ベンゾチアゾール、テトラヒドロベンゾチアゾール、ナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、チエノピリジン、テトラヒドロチエノピリジン、チアゾロピリジン、テトラヒドロチアゾロピリジン、チアゾロピリダジン、テトラヒドロチアゾロピリダジン、ピロロピリジン、ジヒドロピロロピリジン、テトラヒドロピロロピリジン、ピロロピリミジン、ジヒドロピロロピリミジン、ジヒドロピリドキナゾリン、ピラノチアゾール、ジヒドロピラノチアゾール、フロピリジン、テトラヒドロフロピリジン、オキサゾロピリジン、テトラヒドロオキサゾロピリジン、オキサゾロピリダジン、テトラヒドロオキサゾロピリダジン、ピロロチアゾール、ジヒドロピロロチアゾール、ピロロオキサゾール、ジヒドロピロロオキサゾール、ベンゾアゼピン等が2価の基となったものを挙げることができる。ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、インダゾール、キノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ベンゾチアゾール、ナフチリジン、チエノピリジン、チアゾロピリジン、テトラヒドロチアゾロピリジン、チアゾロピリダジン、ピロロピリジン、テトラヒドロピロロピリジン、ピリドピリミジン、ピラノチアゾール、ジヒドロピラノチアゾール、フロピリジン、オキサゾロピリジン、オキサゾロピリダジン、ピロロチアゾール、ジヒドロピロロチアゾール、ピロロオキサゾールおよびジヒドロピロロオキサゾールが2価の基となったものを好ましい例として挙げることができる。上記の縮合複素環式基における縮合の形式には特に制限はなく、例えばナフチリジンでは、1, 5-, 1, 6-, 1, 7-, 1, 8-, 2, 6-, 2, 7-ナフチリジンのいずれでもよく、チエノピリジンでは、チエノ[2, 3-b]ピリジン、チエノ[2, 3-c]ピ

リジン、チエノ [3, 2-b] ピリジン、チエノ [3, 2-c] ピリジン、チエノ [3, 4-b] ピリジン、チエノ [3, 4-c] ピリジンのいずれでもよく、チアゾロピリジンでは、チアゾロ [4, 5-b] ピリジン、チアゾロ [4, 5-c] ピリジン、チアゾロ [5, 4-b] ピリジン、チアゾロ [5, 4-c] ピリジン、チアゾロ [3, 4-a] ピリジン、チアゾロ [3, 2-a] ピリジンのいずれでもよく、チアゾロピリダジンでは、チアゾロ [4, 5-c] ピリダジン、チアゾロ [4, 5-d] ピリダジン、チアゾロ [5, 4-c] ピリダジン、チアゾロ [3, 2-b] ピリダジンのいずれでもよく、ピロロピリジンでは、ピロロ [2, 3-b] ピリジン、ピロロ [2, 3-c] ピリジン、ピロロ [3, 2-b] ピリジン、ピロロ [3, 2-c] ピリジン、ピロロ [3, 4-b] ピリジン、ピロロ [3, 4-c] ピリジンのいずれでもよく、ピロロピリミジンでは、ピロロ [3, 4-d] ピリミジン、ピロロ [3, 2-d] ピリミジン、ピロロ [2, 3-d] ピリミジンのいずれでもよく、ピリドピリミジンでは、ピリド [2, 3-d] ピリミジン、ピリド [3, 2-d] ピリミジン、ピリド [3, 4-d] ピリミジンのいずれでもよく、ピラノチアゾールでは、ピラノ [2, 3-d] チアゾール、ピラノ [4, 3-d] チアゾール、ピラノ [3, 4-d] チアゾール、ピラノ [3, 2-d] チアゾールのいずれでもよく、フロピリジンでは、フロ [2, 3-b] ピリジン、フロ [2, 3-c] ピリジン、フロ [3, 2-b] ピリジン、フロ [3, 2-c] ピリジン、フロ [3, 4-b] ピリジン、フロ [3, 4-c] ピリジンのいずれでもよく、オキサゾロピリジンでは、オキサゾロ [4, 5-b] ピリジン、オキサゾロ [4, 5-c] ピリジン、オキサゾロ [5, 4-b] ピリジン、オキサゾロ [5, 4-c] ピリジン、オキサゾロ [3, 4-a] ピリジン、オキサゾロ [3, 2-a] ピリジンのいずれでもよく、オキサゾロピリダジンでは、オキサゾロ [4, 5-c] ピリダジン、オキサゾロ [4, 5-d] ピリダジン、オキサゾロ [5, 4-c] ピリダジン、オキサゾロ [3, 4-b] ピリダジンのいずれでもよく、ピロロチアゾールでは、ピロロ [2, 1-b]

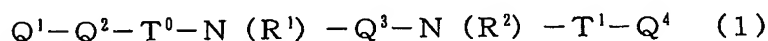
チアゾール、ピロロ [1, 2-c] チアゾール、ピロロ [3, 2-d] チアゾール、ピロロ [3, 4-d] チアゾールのいずれでもよく、ピロロオキサゾールでは、ピロロ [2, 1-b] オキサゾール、ピロロ [1, 2-c] オキサゾール、ピロロ [2, 3-d] オキサゾール、ピロロ [3, 2-d] オキサゾール、ピロロ [3, 4-d] オキサゾールのいずれでもよく、またこれらの縮合形式以外のものでもよい。

上記の2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、2価の飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、および2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基は、それぞれ1～3個の置換基を有することもあり、その置換基としては、水酸基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子のハロゲン原子、ハロゲン原子が1個から3個置換したハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミノアルキル基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基（例えば、メチル基、エチル基など）、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルコキシ基（例えば、メトキシ基、エトキシ基など）、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～7のアルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基（例えば、メトキシカルボニルアミジノ基、エトキシカルボニルアミジノ基など）、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～6のアルケニル基（例えば、ビニル基、アリル基など）、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルキニル基（例えば、エチニル基、プロピニル基など）、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～6のアルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基など）およびカルバモイル基等を挙げることができる。

上記のQ²のうち、単結合、炭素数1～2のアルキレン基、炭素数2のアルケニレン基、炭素数2のアルキニレン基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある2価の飽和

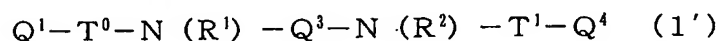
もしくは不飽和の5～7員の複素環式基および置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基が好ましく、中でも単結合、2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、2価の飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基がより好ましい。

さらに、基 Q^1 が、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基である場合には、基 Q^2 は単結合が好ましい。ここで、上記の組み合わせにおいて、 Q^2 が単結合である場合とは、一般式(1)



[式中、 R^1 、 R^2 、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 T^0 および T^1 は、前記と同じものを示す。]

が、下記の一般式(1')



[式中、 Q^1 は、上記の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または2環性または3環性の縮合複素環式基を示し、 R^1 、 R^2 、 Q^3 、 Q^4 、 T^0 および T^1 は、前記と同じものを示す。]

となることを意味する。

さらに好ましくは、基 Q^1 が、置換基を有することもあるチエノピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるフロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロフロピリジル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリジル基、置換基を有

することもあるテトラヒドロオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリジル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもあるベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもあるチエノアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノアゼピニル基、置換基を有することもある4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基、または置換基を有することもある5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基であり、基 Q^2 が単結合であるものが好ましい。

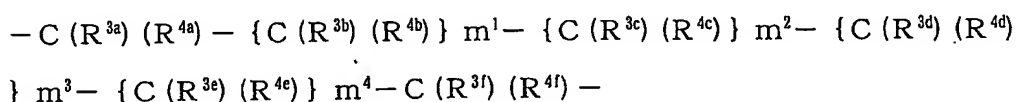
また、基 Q^1 が、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基である場合には、基 Q^2 が、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基であるものが好ましく、基 Q^1-Q^2 としては、4-(4-ピリジル)フェニル基、4-(2-ピリジル)フェニル基、5-(4-ピリジル)チアゾリル基、1-(4-ピリジル)ピペリジル基、

4-(4-ピリジル)ピペリジル基、4-ヒドロキシ-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イル基、ビフェニル基、4-(2-アミノスルフォニルフェニル)フェニル基、4-(2-アミジノフェニル)フェニル基、4-(2-メチルスルフォニルフェニル)フェニル基、4-(2-アミノメチルフェニル)フェニル基、4-(2-カルバモイルフェニル)フェニル基、4-(2-イミダゾリル)フェニル基、4-(1-メチル-2-イミダゾリル)フェニル基、4-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリミジン-2-イル)フェニル基、4-(1-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリミジン-2-イル)フェニル基、4-(5-テトラゾリル)フェニル基、1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イル基、3-(4-ピペリジル)イソオキサゾリン-5-イル基、3-(4-アミジノフェニル)イソオキサゾリン-5-イル基、3-(4-ピペリジル)イソオキサゾリジン-5-イル基、3-(4-アミジノフェニル)イソオキサゾリジン-5-イル基、2-(4-ピペリジル)-1, 3, 4-チアジアゾール-5-イル基、2-(4-アミノフェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル基、4-(4-ピペリジル)ピペリジン-1-イル基、4-(4-ピペリジル)ピペラジン-1-イル基、4-(4-ピペラジニル)ピペラジン-1-イル基、1-(4-ピリミジニル)ピペリジン-1-イル基、1-(2-メチルピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル基、1-(4-ピリミジニル)ピロリジン-3-イル基、1-(4-メチルピリミジン-6-イル)ピペラジン-4-イル基、1-(2-メチルピリミジン-4-イル)ピロリジン-4-イル基、1-(6-クロロピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル基、5-(4-クロロフェニル)チオフェン-2-イル基、2-(4-クロロフェニル)チアゾール-4-イル基、3-(4-クロロフェニル)-1H-ピロール-2-イル基、4-(4-ピリミジニル)フェニル基、4-(4-イミダゾリル)フェニル基、5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル基、2'-[(ジメチルアミノ)メチル][1, 1'-ビフェニル]-4-イル基、4-[2-(ヒドロキシメチル)ピ

リジン-4-イル] フェニル基、4-[2-(アミノメチル) ピリジン-4-イル] フェニル基、2'-(アミノスルホニル) [1, 1'-ビフェニル]-4-イル基、4-(3-オキソモルホリン-4-イル) フェニル基などを好ましい例として挙げることができる。

<基Q³について>

基Q³は、下記の基



[基中、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}、R^{3f}、R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}、R^{4e}およびR^{4f}は、各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲンアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキルアミノ基、カルボキシアルキルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1~3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3~6員の複素環カルボ

ニル基、カルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアリル基、N-アルキルカルバモイルオキシアリル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアリル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアリル基、アリール基、アラリル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環基、置換基を有してもよい3～6員の複素環アルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アリールスルホニルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノカルボニル基、アリールスルホニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、アリールスルホニルアミノカルボニルアルキル基、カルバモイルオキシ基、アラリルオキシ基、カルボキシアリルオキシ基、アルコキシカルボニルアルキルオキシ基、アシルオキシ基、アシルオキシアリル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアリルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、ハロゲンアシル基、カルボキシアシル基、アミノアシル基、アシルオキシアシル基、アシルオキシアリルスルホニル基、ヒドロキシアリルスルホニル基、アルコキシアルキルスルホニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環スルホニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環オキシ基、N-アルキルアミノアシル基、N, N-ジアルキルアミノアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアシル基、N-アリールカルバモイル基、N-3～6員の複素環カルバモイル基、N-アルキル-N-アリールカルバモイル基、N-アルキル-N-3～6員の複素環カルバモイル基、N-アリールカルバ

モイルアルキル基、N-3～6員の複素環カルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アリールカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-3～6員の複素環カルバモイルアルキル基、アミノカルボチオイル基、N-アルキルアミノカルボチオイル基、N,N-ジアルキルアミノカルボチオイル基、アルコキシアルキル(チオカルボニル)基、アルキルチオアルキル基またはN-アシル-N-アルキルアミノアルキル基を示すか、あるいは、 R^{3a} および R^{4a} 、 R^{3b} および R^{4b} 、 R^{3c} および R^{4c} 、 R^{3d} および R^{4d} 、 R^{3e} および R^{4e} 、 R^{3f} および R^{4f} はそれぞれ一緒になって、炭素数3～6のスピロ環を形成するか、またはオキソ基を示し；
 m^1 、 m^2 、 m^3 および m^4 は各々独立して0または1を示す。]を示す。

基 Q^3 について、詳細に説明する。

上記の置換基 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 、 R^{3f} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{4e} および R^{4f} について詳細に説明する。ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。アルキル基としては、直鎖状、分枝状もしくは環状の C_1-C_6 アルキル基(例えば、メチル基、シクロプロピル基、イソブチル基など)が挙げられ、ハロゲノアルキル基としては、上記のアルキル基に1～3個のハロゲン原子が置換したもの(例えば、クロロメチル基、1-ブロモエチル基、トリフルオロメチル基など)が挙げられる。シアノアルキル基としては、上記の C_1-C_6 アルキル基に1個のシアノ基が置換したもの(例えば、シアノメチル基、1-シアノエチル基など)が挙げられる。アルケニル基としては二重結合1個を有する直鎖状または分枝状の炭素数2～6のもの(例えば、ビニル基、アリル基など)が挙げられる。アルキニル基としては三重結合1個を有する直鎖状または分枝状の炭素数2～6のもの(例えば、エチニル基、プロピニル基など)が挙げられる。アシル基としては、 C_1-C_6 のアルカノイル基(例えば、ホルミル基、アセチル基など)、ベンゾイル基、ナフトイル基等の C_7-C_{15} アロイル基、または上記の C_1-C_6 アルカノイル基に C_6-C_{14} アリール基1個が置換したアリールアルカノイル基(例えば、フェナセチル基など)が挙げられる。アシルアル

キル基としては、上記の C_1-C_6 アルキル基に上記のアシル基1個が置換したものの（例えば、アセチルメチル基など）が挙げられる。アルコキシ基としては、直鎖状、分枝状もしくは環状の C_1-C_6 アルコキシ基（例えば、メトキシ基、シクロプロポキシ基、イソプロポキシ基など）が挙げられる。アルコキシアルキル基としては、上記の C_1-C_6 アルキル基に上記の C_1-C_6 アルコキシ基1個が置換したものの（例えば、メトキシメチル基、エトキシメチル基など）が挙げられる。ヒドロキシアルキル基としては、上記の C_1-C_6 アルキル基に1個の水酸基が置換したものの（例えば、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基など）が挙げられる。カルボキシアルキル基としては、上記の C_1-C_6 アルキル基に1個のカルボキシル基が置換したものの（例えば、カルボキシメチル基、1-カルボキシエチル基など）が挙げられる。アルコキシカルボニル基としては、上記の C_1-C_6 アルコキシ基とカルボニル基から構成される基（例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基など）が挙げられる。アルコキシカルボニルアルキル基としては、上記の C_1-C_6 アルキル基に上記のアルコキシカルボニル基1個が置換したものの（例えば、メトキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルエチル基など）が挙げられる。カルバモイルアルキル基としては、上記の C_1-C_6 アルキル基にカルバモイル基が置換した基（例えば、カルバモイルメチル基、カルバモイルエチル基）が挙げられる。

置換基を有してもよい3～6員の複素環基は、1～3個の異原子（窒素原子、酸素原子、イオウ原子など）を含んでもよい飽和または不飽和の3～6員の複素環基を意味し、複素環基にはヒドロキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、 C_1-C_6 アルキル基、オキソ基、ハロゲノアルキル基等の置換基があってもよく、3～6員の複素環基としては、ピロリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリニル基、オキサゾリル基、オキサゾリニル基、オキサジアゾリル基、オキサゾリジニル基、チアゾリル基、チアゾリニル基、チアジアゾリル基、フラザニル基、ピラニル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピリダジニル基、ピロリジ

ニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、オキサジニル基、オキサジアジニル基、モルホリニル基、チアジニル基、チアジアジニル基、チオモルホリニル基、テトラゾリル基、トリアゾリル基およびトリアジニル基等を挙げることができる。具体的には、チアゾリル基、4, 5-ジヒドロチアゾリル基、オキサゾリル基、4, 5-ジヒドロオキサゾリル基、5-メチルオキサゾリル基、イミダゾリル基、ピロリジニル基、3-ヒドロキシピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1, 1-ジオキソチオモルホリニル基、テトラヒドロピラニル基、ピリジル基、1, 2, 4-オキサジアゾリル基、3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾリル基、5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾリル基、1, 3, 4-オキサジアゾリル基、5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾリル基、5-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾリル基、1, 3-オキサゾリル基、1, 3, 4-チアジアゾリル基、5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾリル基、1, 3-オキサゾリジニル基等を挙げることができる。置換基を有してもよい3~6員の複素環アルキル基としては、上記の置換基を有してもよい3~6員の複素環基1個がアルキル基に置換したもの（例えば、チアゾリルメチル基、4, 5-ジヒドロチアゾリルメチル基、モルホリニルメチル基、1, 1-ジオキソチオモルホリニルメチル基等を挙げることができる。アリール基としては、フェニル基、ナフチル基等の炭素数6~14のものが挙げられ、アリール基には、上記のC₁-C₆アルキル基、上記のC₁-C₆アルカノイル基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、上記のC₂-C₆アルケニル基、上記のC₂-C₆アルキニル基、上記のC₁-C₆ハロゲノアルキル基、上記のC₁-C₆アルコキシ基、カルボキシ基、カルバモイル基、上記のC₁-C₆アルコキシカルボニル基等から選ばれる1~3個の基が置換していてもよい。アラルキル基としては、上記のC₁-C₆アルキル基に上記のC₆-C₁₄アリール基1個が置換したもの（例えば、ベンジル基、フェネチル基など）が挙げられる。なお、上記の説明において、置換位置は特に限定されない。置換基を有してもよいアシルアミ

ノ基としては、上記の C_1-C_6 アシル基がアミノ基に置換したもの（例えば、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基など）の他に、アシル基上にハロゲン原子、水酸基、 C_1-C_6 アルコキシ基、アミノ基、 $N-C_1-C_6$ アルキルアミノ基、 N 、 N -ジ- C_1-C_6 アルキルアミノ基、カルボキシル基、 C_2-C_6 アルコキシカルボニル基等が1ないし複数個置換したアシル基（例えば、2-メトキシアセチルアミノ基、3-アミノプロピオニルアミノ基など）が挙げられる。アシルアミノアルキル基としては、上記の C_1-C_6 アシルアミノ基が上記の C_1-C_6 アルキル基に置換したもの（例えば、ホルミルアミノメチル基、アセチルアミノメチル基など）が挙げられる。アミノアルキル基としては、上記の C_1-C_6 アルキル基にアミノ基が1個置換したもの（例えば、アミノメチル基、1-アミノエチル基など）が挙げられる。 N -アルキルアミノアルキル基としては、アミノ- C_1-C_6 アルキル基の窒素原子上に C_1-C_6 アルキル基1個が置換したもの（例えば、 N -メチルアミノメチル基、 N -メチルアミノエチル基など）が挙げられる。 N 、 N -ジアルキルアミノアルキル基としては、アミノ- C_1-C_6 アルキル基の窒素原子上に C_1-C_6 アルキル基2個が置換したもの（例えば、 N 、 N -ジメチルアミノメチル基、 N -エチル- N -メチルアミノエチル基など）が挙げられる。 N -アルケニルカルバモイル基としては、直鎖状もしくは分枝状の C_2-C_6 アルケニル基がカルバモイル基に置換したもの（例えば、アリルカルバモイル基など）が挙げられる。 N -アルケニルカルバモイルアルキル基としては、上記の $N-C_2-C_6$ アルケニルカルバモイル基が C_1-C_6 アルキル基に置換したもの（例えば、アリルカルバモイルエチル基など）が挙げられる。 N -アルケニル- N -アルキルカルバモイル基としては、上記の $N-C_2-C_6$ アルケニルカルバモイル基の窒素原子上に直鎖状もしくは分枝状の C_1-C_6 アルキル基が置換したもの（例えば、 N -アリル- N -メチルカルバモイル基など）が挙げられる。 N -アルケニル- N -アルキルカルバモイルアルキル基としては、上記の $N-C_2-C_6$ アルケニルカルバモイルアルキル基の窒素原子上に直鎖状もしくは分枝状の C_1-C_6 アルキル

基が置換したもの（例えば、N-アリル-N-メチルカルバモイルメチル基など）が挙げられる。N-アルコキシカルバモイル基としては、直鎖状もしくは分枝状のC₁-C₆アルコキシ基がカルバモイル基に置換したもの（例えば、メトキシカルバモイル基など）が挙げられる。N-アルコキシカルバモイルアルキル基としては、上記のN-C₁-C₆アルコキシカルバモイル基が直鎖状もしくは分枝状のC₁-C₆アルキル基に置換したもの（例えば、メトキシカルバモイルメチル基など）が挙げられる。N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基としては、直鎖状もしくは分枝状のC₁-C₆アルコキシ基およびC₁-C₆アルキル基がカルバモイル基に置換したもの（例えば、N-エチル-N-メトキシカルバモイル基など）が挙げられる。N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基としては、上記のN-C₁-C₆アルキル-N-C₁-C₆アルコキシカルバモイル基が直鎖状もしくは分枝状のC₁-C₆アルキル基に置換したもの（例えば、N-エチル-N-メトキシカルバモイルメチル基など）が挙げられる。1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基としては、カルバゾイル基の他に、1～3個の直鎖状もしくは分枝状のC₁-C₆アルキル基が置換したカルバゾイル基（例えば、1-メチルカルバゾイル基、1, 2-ジメチルカルバゾイル基など）が挙げられる。アルキルスルホニル基としては、直鎖状、分枝状もしくは環状のC₁-C₆アルキルスルホニル基（例えば、メタンスルホニル基など）が挙げられる。アルキルスルホニルアルキル基としては、上述のC₁-C₆アルキルスルホニル基が直鎖状もしくは分枝状のC₁-C₆アルキル基に置換したもの（例えば、メタンスルホニルメチル基など）が挙げられる。アルコキシカルボニルアルキルアミノ基としては、アミノ基に上記のC₁-C₆アルコキシカルボニルアルキル基1個が置換したもの（例えば、メトキシカルボニルメチルアミノ基、エトキシカルボニルプロピルアミノ基など）が挙げられる。カルボキシアリルアミノ基としては、アミノ基に上記のカルボキシC₁-C₆アルキル基が1個置換したもの（例えば、カルボキシメチルアミノ基、カルボキシエチルアミノ基など）が挙げら

れる。アルコキシカルボニルアミノ基としては、アミノ基に上記の C_1-C_6 アルコキシカルボニル基1個が置換したもの（例えば、メトキシカルボニルアミノ基、tert-ブトキシカルボニルアミノ基など）が挙げられる。アルコキシカルボニルアミノアルキル基としては、上記のアルキル基に上記の C_1-C_6 アルコキシカルボニルアミノ基1個が置換したもの（例えば、メトキシカルボニルアミノメチル基、tert-ブトキシカルボニルアミノエチル基など）が挙げられる。アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基は、ヒドロキシ基、アミノ基、 $N-C_1-C_6$ アルキルアミノ基、アミジノ基、ハロゲン原子、カルボキシル基、シアノ基、カルバモイル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルカノイル基、 C_1-C_6 アルカノイルアミノ基、 C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ基等で置換されていてもよい直鎖状、分枝状もしくは環状の C_1-C_6 アルキル基で置換されたカルバモイル基を示し、例えば、N-メチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基、N-イソプロピルカルバモイル基、N-シクロプロピルカルバモイル基、N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル基、N-(2-フルオロエチル)カルバモイル基、N-(2-シアノエチル)カルバモイル基、N-(2-メトキシエチル)カルバモイル基、N-カルボキシメチルカルバモイル基、N-(2-アミノエチル)カルバモイル基、N-(2-アミジノエチル)カルバモイル基などを挙げることができる。アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基とは、ヒドロキシ基、アミノ基、 $N-C_1-C_6$ アルキルアミノ基、アミジノ基、ハロゲン原子、カルボキシル基、シアノ基、カルバモイル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルカノイル基、 C_1-C_6 アルカノイルアミノ基、 C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ基等で置換されていてもよい直鎖状、分枝状もしくは環状の C_1-C_6 アルキル基2個で置換されたカルバモイル基を示し、例えば、N, N-ジメチルカルバモイル基、N, N-ジエチルカルバモイル基、N-エチル-N-メチルカルバモイル基、N-イソプロピル-N-メチルカルバモイル基、N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバモ

イル基、N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル基、N, N-ビス(2-フルオロエチル)カルバモイル基、N-(2-シアノエチル)-N-メチルカルバモイル基、N-(2-メトキシエチル)-N-メチルカルバモイル基、N-カルボキシメチル-N-メチルカルバモイル基、N, N-ビス(2-アミノエチル)カルバモイル基などを挙げることができる。アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基としては、上述のC₁-C₆アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基が直鎖状もしくは分枝状のC₁-C₆アルキル基に置換したもの(例えば、N-メチルカルバモイルメチル基、N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイルメチル基など)が挙げられる。アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基としては、上述のC₁-C₆アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基が直鎖状もしくは分枝状のC₁-C₆アルキル基に置換したもの(例えば、N, N-ジメチルカルバモイルメチル基、N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバモイルメチル基など)が挙げられる。置換基を有してもよい3~6員の複素環カルボニル基は、上記の置換基を有してもよい3~6員の複素環基とカルボニル基から構成される基(例えば、アジリジニルカルボニル基、アゼチジニルカルボニル基、3-ヒドロシアゼチジニルカルボニル基、3-メトシアゼチジニルカルボニル基、ピロリジニルカルボニル基、3-ヒドロキシピロリジニルカルボニル基、3-フルオロピロリジニルカルボニル基、ピペリジニルカルボニル基、ピペラジニルカルボニル基、モルホリニルカルボニル基、チオモルホリニルカルボニル基、1, 1-ジオキソチオモルホリニルカルボニル基、テトラヒドロピラニルカルボニル基、ピリジニルカルボニル基、フロイル基、チオフェンカルボニル基など)を挙げることができる。置換基を有してもよい3~6員の複素環カルボニルアルキル基としては、上記の置換基を有してもよい3~6員の複素環カルボニル基1個が上記のC₁-C₆アルキル基に置換したもの(例えば、アゼチジニルカルボニルメチル基、ピロリジニルカルボニルエ

チル基、モルホリニルカルボニル基など)が挙げられる。置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基としては、上記の置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基と酸素原子から構成される3～6員の複素環カルボニルオキシ基1個が上記の C_1-C_6 アルキル基に置換したもの(例えば、ピペリジニルカルボニルオキシエチル基、モルホリニルカルボニルオキシメチル基など)が挙げられる。カルバモイルオキシアルキル基としては、カルバモイル基と酸素原子から構成されるカルバモイルオキシ基1個が上記の C_1-C_6 アルキル基に置換したもの(例えば、カルバモイルオキシメチル基、カルバモイルオキシエチル基など)が挙げられる。N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基としては、上記の C_1-C_6 アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基と酸素原子から構成されるN-アルキルカルバモイルオキシ基1個が上記の C_1-C_6 アルキル基に置換したもの(例えば、N-メチルカルバモイルオキシメチル基、N-メチルカルバモイルオキシエチル基など)が挙げられる。N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基としては、上記の C_1-C_6 アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基と酸素原子から構成されるN, N-ジアルキルカルバモイルオキシ基1個が上記の C_1-C_6 アルキル基に置換したもの(例えば、N, N-ジメチルカルバモイルオキシメチル基、N-エチル-N-メチルカルバモイルオキシエチル基など)が挙げられる。アルキルスルホニルアミノ基としては、上記の C_1-C_6 アルキル基を有するアルキルスルホニル基1個がアミノ基に置換したもの(例えば、メチルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基など)が挙げられる。アリールスルホニルアミノ基としては、上記のアリール基を有するアリールスルホニル基1個がアミノ基に置換したもの(例えば、フェニルスルホニルアミノ基、ナフチルスルホニルアミノ基など)が挙げられる。アルキルスルホニルアミノアルキル基としては、上記の C_1-C_6 アルキル基に上記の C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ基1個が置換したもの(例えば、メチルスルホニルアミノメチル基、メチルスルホニ

ルアミノエチル基など)が挙げられる。アリールスルホニルアミノアルキル基としては、上記の C_1-C_6 アルキル基に上記のアリールスルホニルアミノ基1個が置換したもの(例えば、フェニルスルホニルアミノメチル基、ナフチルスルホニルアミノエチル基など)が挙げられる。アルキルスルホニルアミノカルボニル基としては、上記の C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ基とカルボニル基から構成される基(例えば、メチルスルホニルアミノカルボニル基、イソプロピルスルホニルアミノカルボニル基など)が挙げられる。アリールスルホニルアミノカルボニル基としては、上記のアリールスルホニルアミノ基とカルボニル基から構成される基(例えば、フェニルスルホニルアミノカルボニル基、ナフチルスルホニルアミノカルボニル基など)が挙げられる。アルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基としては、上記の C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノカルボニル基が上記の C_1-C_6 アルキル基に置換したもの(例えば、メチルスルホニルアミノカルボニルメチル基、イソプロピルスルホニルアミノカルボニルメチル基など)が挙げられる。アリールスルホニルアミノカルボニルアルキル基としては、上記のアリールスルホニルアミノカルボニル基が上記の C_1-C_6 アルキル基に置換したもの(例えば、フェニルスルホニルアミノカルボニルメチル基、ナフチルスルホニルアミノカルボニルメチル基など)が挙げられる。アルコキシカルボニルアルキルオキシ基は、上記のアルコキシカルボニル基が上記の C_1-C_6 アルコキシ基に置換したもの(例えば、メトキシカルボニルメチルオキシ基など)が挙げられる。アシルオキシ基は、上記のアシル基と酸素原子から構成される基(例えば、ホルミルオキシ基、アセチルオキシ基など)を意味する。アシルオキシアルキル基としては、上記の C_1-C_6 アルキル基に上記のアシルオキシ基が置換したもの(例えば、ホルミルオキシメチル基、アセチルオキシメチル基など)が挙げられる。アラルキルオキシ基としては、上記のアリール基が上記の C_1-C_6 アルコキシ基に置換した基(例えば、ベンジルオキシ基、ナフチルメトキシ基など)が挙げられる。カルボキシアルキルオキシ基としては、上記のアルコキシ基にカルボ

キシル基が置換したもの（例えば、カルボキシメトキシ基、カルボキシエトキシ基など）が挙げられる。

アリールスルホニル基としては、 C_6-C_{14} アリールスルホニル基（例えば、フェニルスルホニル基、ナフチルスルホニル基など）が挙げられる。アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基としては、上記の C_1-C_6 アルコキシカルボニルアルキル基とスルホニル基から構成される基（例えば、メトキシカルボニルエチルスルホニル基、エトキシカルボニルエチルスルホニル基など）が挙げられる。カルボキシアルキルスルホニル基としては、上記のカルボキシアルキル基とスルホニル基から構成される基（例えば、カルボキシメチルスルホニル基、カルボキシエチルスルホニル基など）が挙げられる。アルコキシカルボニルアシル基としては、上記のアルコキシカルボニルアルキル基とカルボニル基から構成される基（例えば、メトキシカルボニルメチルカルボニル基、エトキシカルボニルメチルカルボニル基など）が挙げられる。アルコキシアルキルオキシカルボニル基としては、上記の C_1-C_6 アルコキシ基1個が上記のアルコキシカルボニル基に置換したもの（例えば、メトキシメチルオキシカルボニル基、メトキシエチルオキシカルボニル基など）が挙げられる。ヒドロキシアシル基としては、水酸基1個が上記のアシル基（ C_1-C_6 アルカノイル及びアロイルを含む）に置換したもの（例えば、グリコロイル基、ラク Toil 基、ベンジロイル基など）が挙げられる。アルコキシアシル基としては、上記の C_1-C_6 アルコキシ基1個が上記のアシル基に置換したもの（例えば、メトキシアセチル基、エトキシアセチル基など）が挙げられる。ハロゲンアシル基としては、上記のハロゲンアルキル基とカルボニル基から構成される基（例えば、クロロメチルカルボニル基、トリフルオロメチルカルボニル基など）を挙げることができる。カルボキシアシル基としては、カルボキシ基1個が上記のアシル基に置換したもの（例えば、カルボキシアセチル基、2-カルボキシプロピオニル基など）が挙げられる。アミノアシル基としては、アミノ基1個が上記のアシル基（ C_1-C_6 アルカノイル及びアロイルを含む

）に置換したもの（例えば、アミノメチルカルボニル基、1-アミノエチルカルボニル基など）が挙げられる。アシルオキシアシル基としては、上記のアシルオキシアルキル基とカルボニル基から構成される基（例えば、ホルミルオキシメチルカルボニル基、アセチルオキシメチルカルボニル基など）が挙げられる。アシルオキシアルキルスルホニル基としては、上記のアシルオキシアルキル基とスルホニル基から構成される基（例えば、ホルミルオキシメチルスルホニル基、アセチルオキシメチルスルホニル基など）が挙げられる。ヒドロキシアルキルスルホニル基としては、上記の C_1-C_6 ヒドロキシアルキル基とスルホニル基から構成される基（例えば、ヒドロキシメチルスルホニル基、1-ヒドロキシエチルスルホニル基など）が挙げられる。アルコキシアルキルスルホニル基としては、上記の C_1-C_6 アルコキシアルキル基とスルホニル基から構成される基（例えば、メトキシメチルスルホニル基、エトキシエチルスルホニル基など）が挙げられる。置換基を有してもよい3～6員の複素環スルホニル基としては、上記の置換基を有してもよい3～6員の複素環とスルホニル基から構成される基（例えば、アジリジニルスルホニル基、アゼチジニルスルホニル基、ピロリジニルスルホニル基、ピペリジニルスルホニル基、ピペラジニルスルホニル基、モルホリニルスルホニル基、テトラヒドロピラニルスルホニル基など）が挙げられる。置換基を有してもよい3～6員の複素環オキシ基としては、上記の置換基を有してもよい3～6員の複素環と酸素原子から構成される基（例えば、テトラヒドロフラニルオキシ基など）を意味する。N-アルキルアミノアシル基としては、上記のアミノアシル基の窒素原子上に上記の C_1-C_6 アルキル基が1個置換したもの（例えば、N-メチルアミノアセチル基、N-エチルアミノアセチル基など）が挙げられる。N,N-ジアルキルアミノアシル基としては、上記のアミノアシル基の窒素原子上に上記の C_1-C_6 アルキル基が2個置換したもの（例えば、N,N-ジメチルアミノアセチル基、N-エチル-N-メチルアミノアセチル基など）が挙げられる。アルキル基上に置換基を有してもよいN,N-ジアルキルカルバモイルアシル基

としては、上記の C_1-C_6 アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基が上記のアシル基に置換したもの（例えば、N, N-ジメチルカルバモイルアセチル基、N, N-ジエチルカルバモイルアセチル基、N-エチル-N-メチルカルバモイルアセチル基など）が挙げられる。アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基としては、上記の C_1-C_6 アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基とスルホニル基から構成される基（例えば、N, N-ジメチルカルバモイルメチルスルホニル基、N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバモイルメチルスルホニル基など）が挙げられる。アルキルスルホニルアシル基としては、上記の C_1-C_6 アルキル基を有するアルキルスルホニル基1個がアシル基に置換したもの（例えば、メチルスルホニルアセチル基、イソプロピルスルホニルアセチル基など）が挙げられる。

N-アリールカルバモイル基としては、上記のアリール基がカルバモイル基に置換したもの（例えば、フェニルカルバモイル基、ナフチルカルバモイル基など）が挙げられる。N-3～6員の複素環カルバモイル基としては、上記の置換基を有してもよい3～6員の複素環基がカルバモイル基に置換したもの（例えば、ピリジルカルバモイル基、チエニルカルバモイル基など）が挙げられる。N-アルキル-N-アリールカルバモイル基としては、上記のN-アリールカルバモイル基の窒素原子上に直鎖状もしくは分枝状の C_1-C_6 アルキル基が置換したもの（例えば、N-メチル-N-フェニルカルバモイル基など）が挙げられる。N-アルキル-N-3～6員の複素環カルバモイル基としては、上記のN-3～6員の複素環カルバモイル基の窒素原子上に直鎖状もしくは分枝状の C_1-C_6 アルキル基が置換したもの（例えば、N-メチル-N-チエニルカルバモイル基など）が挙げられる。N-アリールカルバモイルアルキル基としては、上記のN-アリールカルバモイル基が直鎖状もしくは分枝状の C_1-C_6 アルキル基に置換したもの（例えば、フェニルカルバモイルメチル基など）が挙げられる。N-3～6員

の複素環カルバモイルアルキル基としては、上記のN-3～6員の複素環カルバモイル基が直鎖状もしくは分枝状のC₁-C₆アルキル基に置換したもの（例えば、ピリジルカルバモイルメチル基など）が挙げられる。N-アルキル-N-アリールカルバモイルアルキル基としては、上記のN-アリールカルバモイルアルキル基の窒素原子上に直鎖状もしくは分枝状のC₁-C₆アルキル基が置換したもの（例えば、N-メチル-N-フェニルカルバモイルメチル基など）が挙げられる。N-アルキル-N-3～6員の複素環カルバモイルアルキル基としては、上記のN-3～6員の複素環カルバモイルアルキル基の窒素原子上に直鎖状もしくは分枝状のC₁-C₆アルキル基が置換したもの（例えば、N-メチル-N-チエニルカルバモイルメチル基など）が挙げられる。

アミノカルボチオイル基は、-C(=S)-NH₂で示される基であり、N-アルキルアミノカルボチオイル基としては、上記のアルキル基1個で置換されたアミノチオカルボニル基を示し、例えば、(メチルアミノ)カルボチオイル基、(エチルアミノ)カルボチオイル基などを挙げる事ができる。N, N-ジアルキルアミノカルボチオイル基としては、上記のアルキル基2個で置換されたアミノチオカルボニル基を示し、例えば、(ジメチルアミノ)カルボチオイル基、(ジエチルアミノ)カルボチオイル基、(エチルメチルアミノ)カルボチオイル基などを挙げる事ができる。アルコキシアルキル(チオカルボニル)基としては、上記のアルコキシアルキル基とチオカルボニル基から構成される基を示し、例えば、2-エトキシエタンチオイル基等を挙げる事ができる。アルキルチオアルキル基としては、直鎖状、分枝状もしくは環状のC₁-C₆アルキルチオ基が直鎖状、分枝状もしくは環状のC₁-C₆アルキル基に置換したもの（例えば、メチルチオメチル基、1-メチルチオエチル基など）を挙げる事ができる。N-アシル-N-アルキルアミノアルキル基としては、アミノ-C₁-C₆アルキル基の窒素原子上にC₁-C₆アルキル基とアシル基が置換したもの（例えば、N-アセチル-N-メチルアミノメチル基など）を挙げる事ができる。

これらの R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 、 R^{3f} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{4e} および R^{4f} で示される置換基は、各々独立して、水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲンアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノアルキル基、N、N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN、N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルアルキル基、カルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N、N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN、N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、アリール基、置換基を有してもよい3～6員の複素環基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、カルボ

キシアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ハロゲンアシル基、N，
N-ジアルキルアミノアシル基、アシルオキシアシル基、ヒドロキシアシル基、
アルコキシアシル基、アルコキシアルキルスルホニル基、N，N-ジアルキルカ
ルバモイルアシル基、N，N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、
アルキルスルホニルアシル基、アミノカルボチオイル基、N-アルキルアミノカ
ルボチオイル基、N，N-ジアルキルアミノカルボチオイル基、アルコキシアル
キル（チオカルボニル）基、アルキルチオアルキル基またはN-アシル-N-ア
ルキルアミノアルキル基等が好ましく、また、 R^{3a} および R^{4a} 、 R^{3b} および R^{4b} 、 R^{3c}
および R^{4c} 、 R^{3d} および R^{4d} 、 R^{3e} および R^{4e} 、 R^{3f} および R^{4f} はそれぞれ一緒にな
って、炭素数3～6のスピロ環を形成するか、またはオキソ基が好ましい。

Q^3 ($-C(R^{3a})(R^{4a})- \{C(R^{3b})(R^{4b})\} m^1 - \{C(R^{3c})(R^{4c})\} m^2 - \{C(R^{3d})(R^{4d})\} m^3 - \{C(R^{3e})(R^{4e})\} m^4 - C(R^{3f})(R^{4f})-$) において、 m^1 、 m^2 、 m^3 お
よび m^4 が0を示すものが好ましい。すなわち、 Q^3 としては、基 $-C(R^{3a})(R^{4a})-$
 $-C(R^{3f})(R^{4f})-$ として示されるものが好ましい。

この基中、 R^{3a} 、 R^{3f} 、 R^{4a} および R^{4f} は、 R^{3f} 、 R^{4a} および R^{4f} が水素原子または
アルキル基であり、 R^{3a} が上述の好ましい基として挙げた置換基である場合が好
ましい。その場合の R^{3a} としてより好ましい基は、水素原子、水酸基、アルキル
基、ハロゲン原子、N-アルキルアミノアルキル基、N，N-ジアルキルアミノ
アルキル基、アシル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アシルアミノア
ルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カル
ボキシル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アル
コキシカルボニルアミノ基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有しても
よいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN，N
-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニル
カルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-
アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイ

ル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルアルキル基、カルバモイルアルキル基、N、N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN、N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、アリール基、置換基を有してもよい3～6員の複素環基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アシルオキシ基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、カルボキシアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ハロゲノアシル基、N、N-ジアルキルアミノアシル基、アシルオキシアシル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、アルコキシアルキルスルホニル基、N、N-ジアルキルカルバモイルアシル基、N、N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアシル基、アミノカルボチオイル基、N-アルキルアミノカルボチオイル基、N、N-ジアルキルアミノカルボチオイル基またはアルコキシアルキル（チオカルボニル）基、アルキルチオアルキル基またはN-アシル-N-アルキルアミノアルキル基等が挙げられる。

さらに、これらの基のうち、 R^{3a} として特に好ましい基としては、水素原子、水酸基、アルキル基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN、N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN、N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、アリール基、置換基

を有してもよい3～6員の複素環基、N-アリールカルバモイル基、N-3～6員の複素環カルバモイル基、アルキルチオアルキル基またはN-アシル-N-アルキルアミノアルキル基等を挙げることができる。

R^{3a}、R^{3f}、R^{4a}およびR^{4f}の好ましい具体的な置換基の例としては、水素原子、水酸基、メチル基、エチル基、イソプロピル基、N、N-ジメチルアミノメチル基、N、N-ジメチルアミノエチル基、N、N-ジエチルアミノメチル基、アセチルアミノ基、メトキシアセチルアミノ基、アセチルアミノメチル基、アセチルアミノエチル基、メトキシ基、エトキシ基、メトキシメチル基、メトキシエチル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、N-アリールカルバモイル基、N-アリールカルバモイルメチル基、N-アリール-N-メチルカルバモイル基、N-アリール-N-メチルカルバモイルメチル基、N-メトキシ-N-メチルカルバモイル基、N、N-ジメチルカルバゾイル基、N、N、N'-トリメチルカルバゾイル基、メタンスルホニル基、メタンスルホニルメチル基、エタンスルホニルメチル基、N-メチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基、N-プロピルカルバモイル基、N-イソプロピルカルバモイル基、N-tert-ブチルカルバモイル基、N-シクロプロピルカルバモイル基、N-シクロプロピルメチルカルバモイル基、N-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)カルバモイル基、N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル基、N-(2-フルオロエチル)カルバモイル基、N-(2-メトキシエチル)カルバモイル基、N-(カルボキシメチル)カルバモイル基、N-(2-アミノエチル)カルバモイル基、N-(2-アミジノエチル)カルバモイル基、N、N-ジメチルカルバモイル基、N、N-ジエチルカルバモイル基、N-エチル-N-メチルカルバモイル基、N-イソプロピル-N-メチルカルバモイル基、N-メチル-N-プロピルカルバモイル基、N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバモイル基、N-(2-フルオロ

エチル) -N-メチルカルバモイル基、N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) カルバモイル基、N, N-ビス (2-フルオロエチル) カルバモイル基、N- (2-メトキシエチル) -N-メチルカルバモイル基、N-カルボキシメチル-N-メチルカルバモイル基、N, N-ビス (2-アミノエチル) カルバモイル基、アゼチジノカルボニル基、3-メトキシアゼチジノカルボニル基、3-ヒドロキシアゼチジノカルボニル基、ピロリジノカルボニル基、3-ヒドロキシピロリジノカルボニル基、3-フルオロピロリジノカルボニル基、3, 4-ジメトキシピロリジノカルボニル基、ピペリジノカルボニル基、ピペラジノカルボニル基、モルホリノカルボニル基、チオモルホリノカルボニル基、モルホリノカルボニルメチル基、(テトラヒドロピラン-4-イル) カルボニル基、ベンゾイル基、ピリジルカルボニル基、N-メチルカルバモイルメチル基、N-メチルカルバモイルエチル基、N-エチルカルバモイルメチル基、N- (2-フルオロエチル) カルバモイルメチル基、N- (2-メトキシエチル) カルバモイルメチル基、N, N-ジメチルカルバモイルメチル基、N, N-ジメチルカルバモイルエチル基、N- (2-フルオロエチル) -N-メチルカルバモイルメチル基、N- (2-メトキシエチル) -N-メチルカルバモイルメチル基、N, N-ジメチルカルバモイルオキシメチル基、2- (N-エチル-N-メチルカルバモイルオキシ) エチル基、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、メチルスルホニルアミノメチル基、メチルスルホニルアミノエチル基、アセチル基、プロピオニル基、イソブチリル基、2-メトキシエトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基、N, N-ジメチルアミノアセチル基、N-エチル-N-メチルアミノアセチル基、ヒドロキシアセチル基、1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチルカルボニル基、メトキシアセチル基、1, 1-ジメチル-2-メトキシエチルカルボニル基、アミノカルボチオイル基、(ジメチルアミノ) カルボチオイル基、2-メトキシエタンチオイル基、フェニル基、N-フェニルカルバモイル基、N- (ピリジル-3-イル) カルバモイル基、メトキシメチル基、ヒドロキシメチル基、

メチルチオメチル基、メチルチオエチル基、N-アセチル-N-メチルアミノメチル基、エトキシカルボニル基、1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基、1, 3-オキサゾール-5-イル基等を挙げることができる。

前述のように、 R^{3a} 、 R^{3f} 、 R^{4a} および R^{4f} は、 R^{3f} 、 R^{4a} および R^{4f} が水素原子であり、 R^{3a} が上述の具体的な置換基等である場合が好ましい。特に、水素原子、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基、置換基を有していてもよい複素環カルボニル基、又は置換基を有していてもよい複素環カルボニルアルキル基が好ましく、中でもN, N-ジメチルカルバモイル基、モルホリノカルボニル基、チオモルホリノカルボニル基、モルホリノカルボニルメチル基である場合が好ましい。ただし、 R^{3a} 、 R^{3f} 、 R^{4a} および R^{4f} は、これらの具体的な置換基に何ら限定されるものではない。

<基 T^0 について>

基 T^0 は $-(CH_2)_{n^1}-$ （基中、 n^1 は1から3の整数を示す。）、カルボニル基またはチオカルボニル基を示すが、 T^0 が $-(CH_2)_{n^1}-$ を示す場合、 n^1 は1である場合が好ましい。基 T^0 としては、カルボニル基がより好ましい。

<基 T^1 について>

基 T^1 は、基 $-C(=O)-C(=O)-N(R')-$ 、基 $-C(=S)-C(=O)-N(R')-$ 、基 $-C(=O)-C(=S)-N(R')-$ 、基 $-C(=S)-C(=S)-N(R')-$ （基中、 R' は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。）、基 $-C(=O)-A^1-N(R')-$ （基中、 A^1 は置換基を有することもある炭素数1～5のアルキレン基を示し、 R' は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。）、基 $-C(=O)-NH-$ 、基 $-C(=S)-NH-$ 、基 $-C(=O)-NH-NH-$ 、基 $-C(=O)-A^2-C(=O)-$ （基中、 A^2 は単結合または炭素数1～5のアルキレン基を示す。）、基 $-C(=O)-A^3-C(=O)-NH-$ （基中、 A^3 は炭素数1～5のアルキレン基を示す。）、基 $-C(=O)-C(=NOR^a)-N(R^b)-$ 、基-

$C(=S)-C(=NOR^a)-N(R^b)-$ (基中、 R^a は水素原子、アルキル基またはアルカノイル基を示し、 R^b は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基- $C(=O)-N=N-$ 、基- $C(=S)-N=N-$ 、基- $C(=NOR^c)-C(=O)-N(R^d)-$ (基中、 R^c は水素原子、アルキル基、アルカノイル基、アリール基またはアラルキル基を示し、 R^d は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基- $C(=N-N(R^e)(R^f))-C(=O)-N(R^g)-$ (基中、 R^e および R^f は各々独立して、水素原子、アルキル基、アルカノイル基、アルキル(チオカルボニル)基を示し、 R^g は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基- $C(=O)-NH-C(=O)-$ 、基- $C(=S)-NH-C(=O)-$ 、基- $C(=O)-NH-C(=S)-$ 、基- $C(=S)-NHC(=S)-$ 、基- $C(=O)-NH-SO_2-$ 、基- SO_2-NH- 、基- $C(=NCN)-NH-C(=O)-$ 、基- $C(=S)-C(=O)-$ またはチオカルボニル基を示す。

上記基中、 A^1 、 A^2 および A^3 における炭素数1~5のアルキレン基としては、炭素数1~5の直鎖状、分枝状または環状のアルキレン基を意味し、例えば、メチレン基、エチレン基、プロピレン基、シクロプロピレン基、1,3-シクロペンチレン基などが挙げられる。 R' 、 R'' 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f および R^g において、アルキル基としては、炭素数1~6の直鎖状、分枝状または環状のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基などが挙げられる。アルコキシ基としては、炭素数1~6の直鎖状、分枝状または環状のアルコキシ基を意味し、例えば、メトキシ基、エトキシ基などが挙げられる。

R^a 、 R^c 、 R^e および R^f において、アルカノイル基としては、直鎖状、分枝状または環状の炭素数1~6のアルキル基とカルボニル基とから構成される基を意味し、例えば、アセチル基、プロピオニル基などが挙げられる。

R^d において、アリール基としては、炭素数6~14のものを意味し、例えば、フェニル基、ナフチル基などが挙げられる。アラルキル基としては、炭素数1~

6の直鎖状、分枝状または環状のアルキル基に炭素数6～14のアリール基が置換したものを意味し、例えば、ベンジル基、フェネチル基などが挙げられる。

基T'としては基 $-C(=O)-C(=O)-N(R')$ 、基 $-C(=S)-C(=O)-N(R')$ 、基 $-C(=O)-C(=S)-N(R')$ 、基 $-C(=S)-C(=S)-N(R')$ および基 $-C(=O)-CH_2-N(R')$ が好ましく、特に基 $-C(=O)-C(=O)-N(R')$ 、基 $-C(=S)-C(=O)-N(R')$ 、基 $-C(=O)-C(=S)-N(R')$ および基 $-C(=S)-C(=S)-N(R')$ が好ましい。

<基R¹及び基R²について>

R¹およびR²は、各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示すが、好ましくは水素原子またはアルキル基であり、水素原子がより好ましい。

R¹およびR²において、アルキル基としては、炭素数1～6の直鎖状、分枝状または環状のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基などが挙げられる。アルコキシ基としては、炭素数1～6の直鎖状、分枝状または環状のアルコキシ基を意味し、例えば、メトキシ基、エトキシ基などが挙げられる。R¹およびR²においては、各々独立して水素原子またはアルキル基である場合が好ましく、どちらも水素原子である場合がより好ましい。

本発明において、T'が基 $-C(=O)-C(=O)-N(R')$ 、基 $-C(=S)-C(=O)-N(R')$ 、基 $-C(=O)-C(=S)-N(R')$ または基 $-C(=S)-C(=S)-N(R')$ のとき、Q⁴は前記の12種の基のうち、(i)、(j)および(k)である場合が好ましい。

本発明の一般式(1)で表される化合物には、立体異性体あるいは不斉炭素原子に由来する光学異性体が存在することもあるが、これらの立体異性体、光学異性体及びこれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。

本発明の一般式(1)で表される化合物の塩としては、医薬的に許容し得る塩

であれば特に限定されないが、具体的には、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩、硝酸塩および硫酸塩等の鉱酸塩類、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩およびp-トルエンスルホン酸塩等の有機スルホン酸塩類、並びに酢酸塩、プロパン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、グルタル酸塩、アジピン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩およびマンデル酸塩等の有機カルボン酸塩類等を挙げることができる。また、一般式(1)で表される化合物が酸性基を有する場合には、アルカリ金属イオンまたはアルカリ土類金属イオンの塩となってもよい。溶媒和物としては、医薬的に許容し得るものであれば特に限定されないが、具体的には、水和物、エタノール和物等を挙げることができる。また、一般式(1)中に窒素原子が存在する場合にはN-オキシド体となってもよい。

本発明化合物としては、後記実施例に示す化合物、化合物の塩などと下記の化合物、その塩などが特に好ましい。

表 1

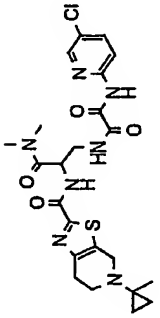
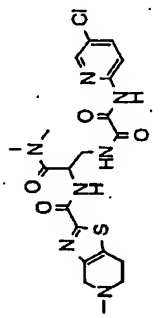
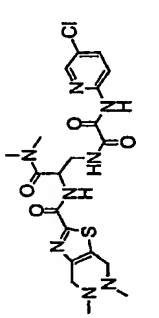
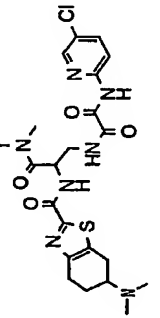
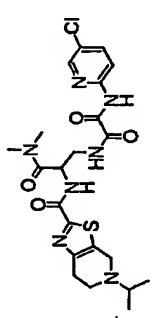
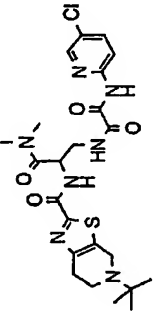
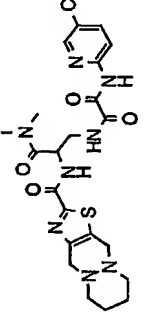
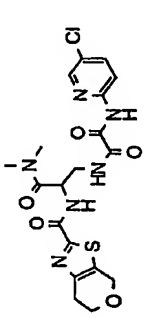
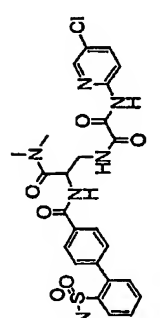
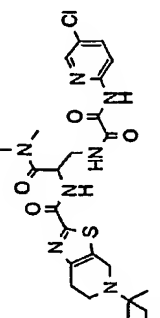
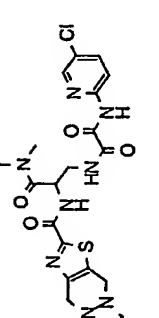
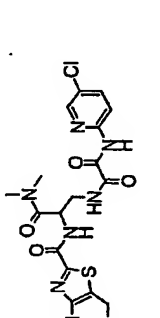
			
			
			

表 2

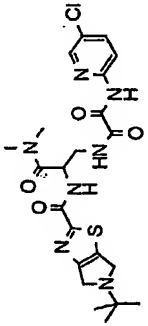
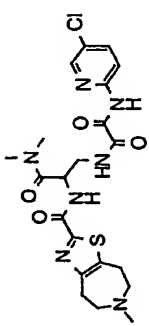
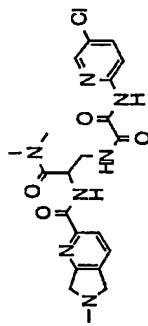
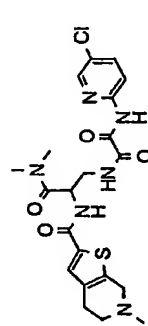
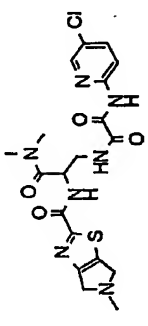
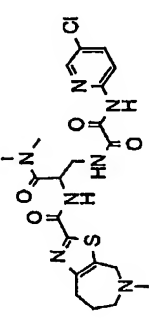
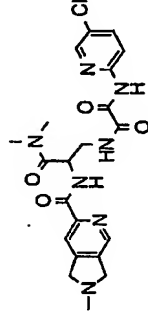
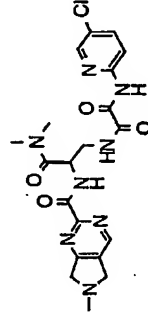
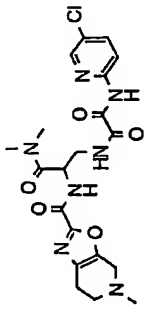
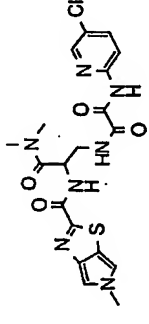
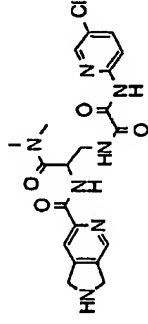
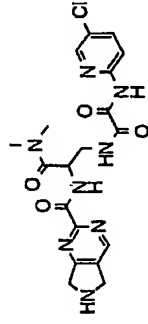
			
			
			

表 3

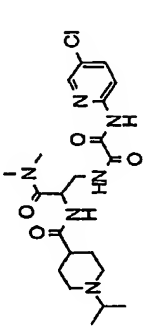
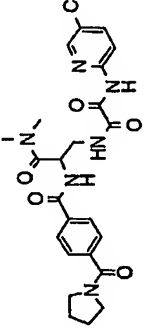
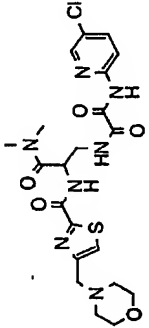
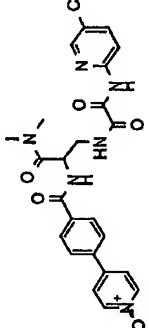
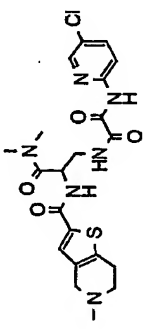
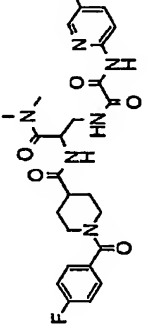
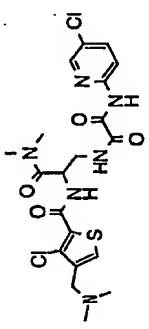
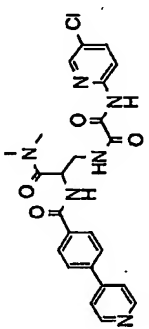
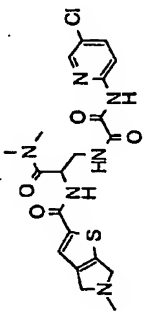
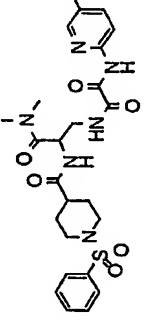
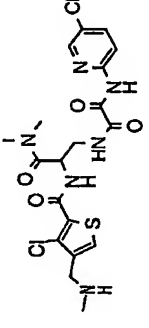
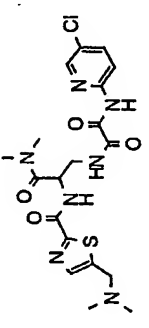
			
			
			

表 5

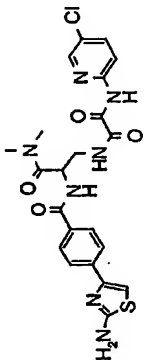
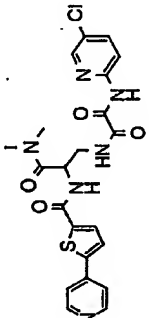
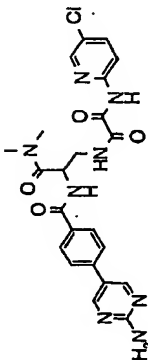
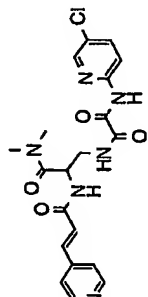
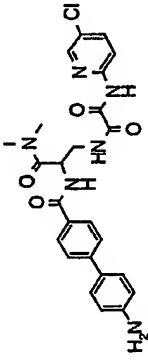
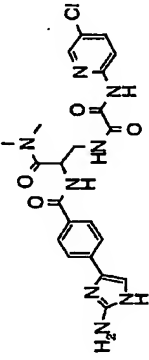
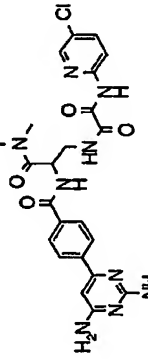
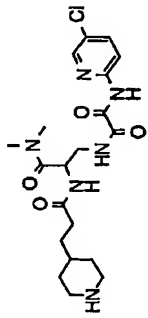
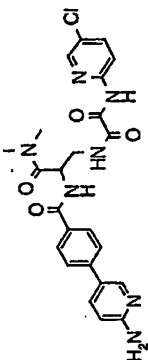
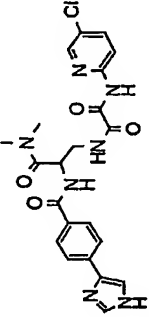
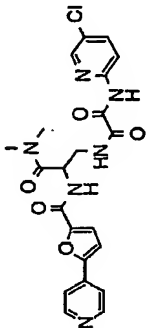
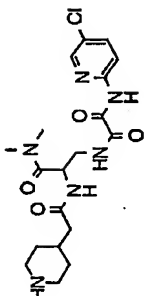
			
			
			

表 6

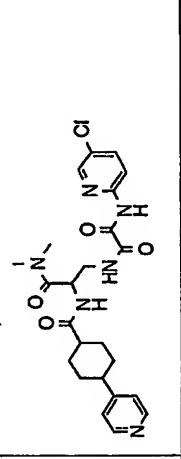
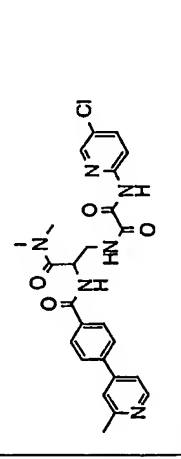
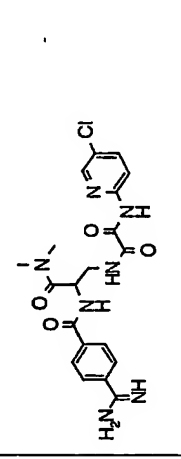
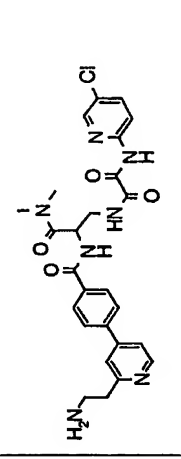
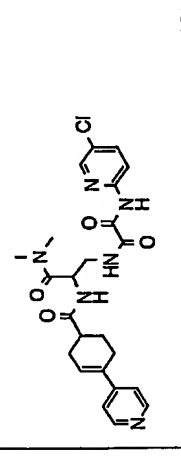
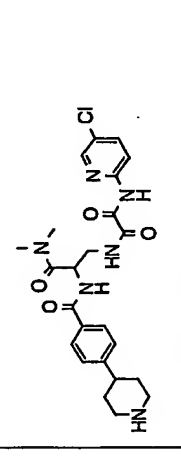
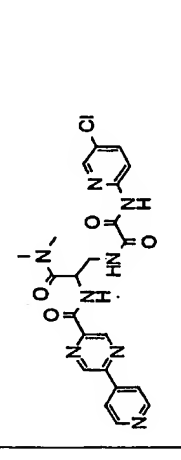
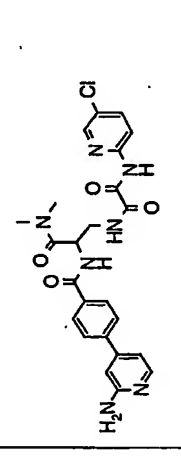
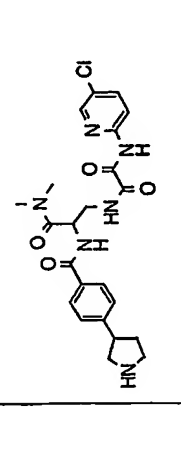
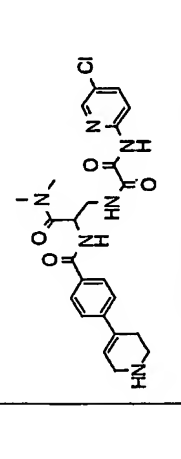
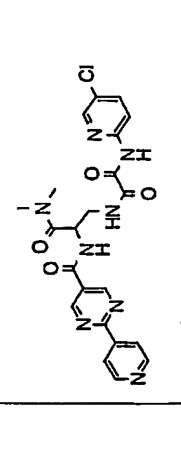
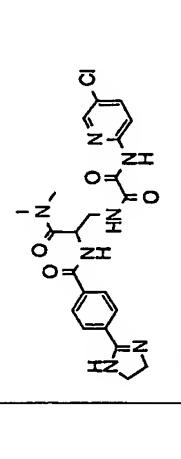
			
			
			

表 7

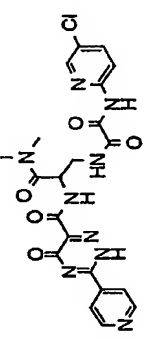
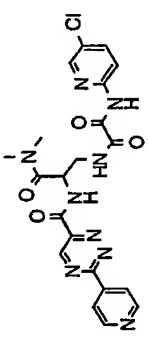
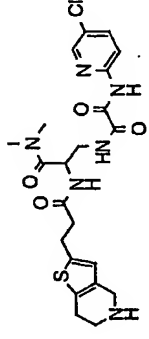
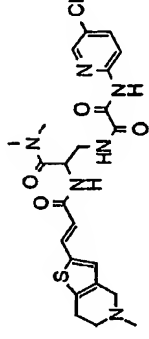
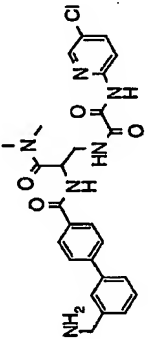
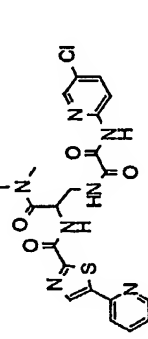
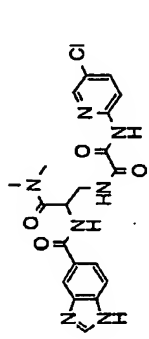
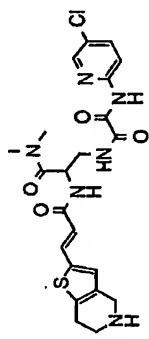
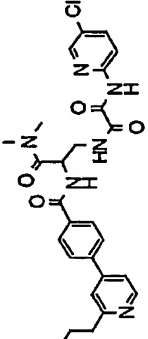
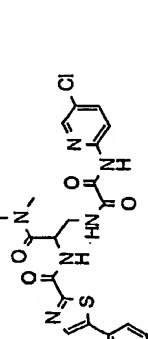
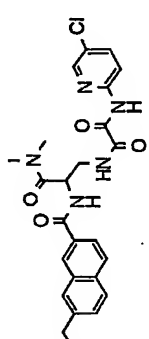
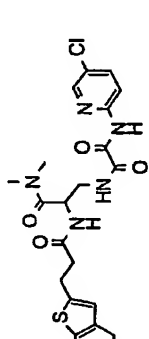
			
			
			

表 8

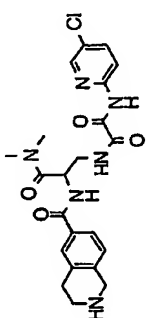
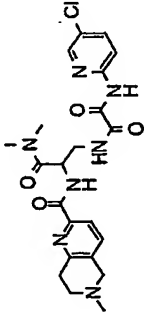
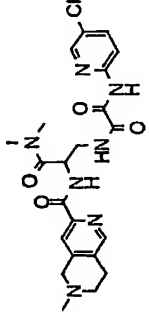
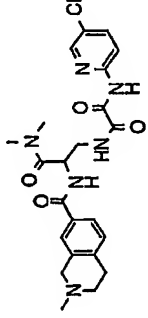
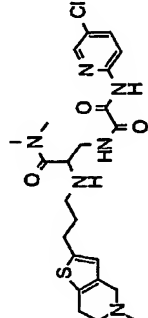
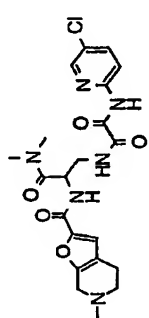
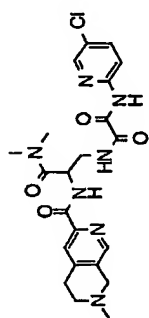
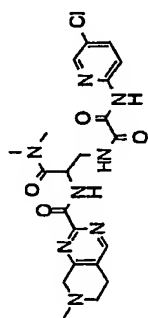
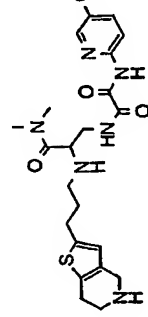
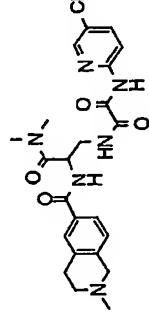
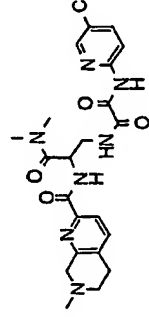
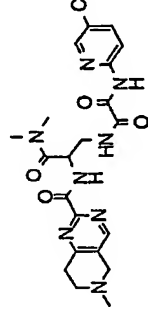
			
			
			

表 9

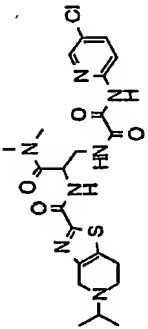
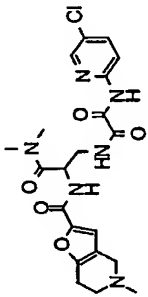
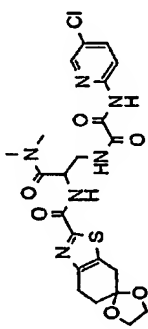
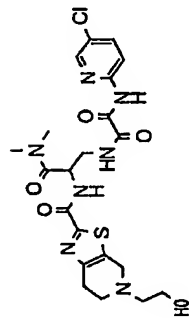
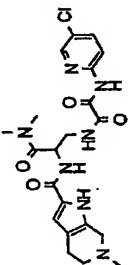
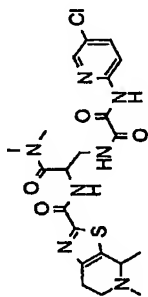
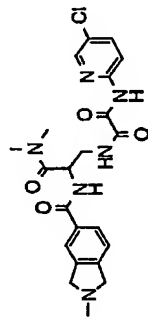
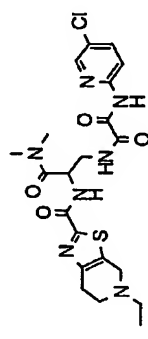
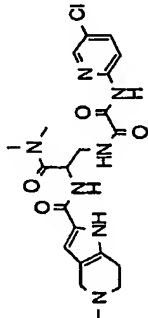
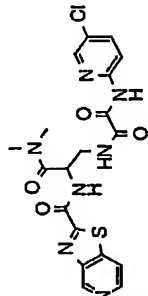
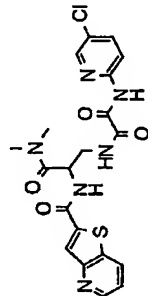
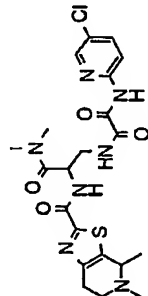
			
			
			

表 10

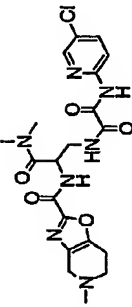
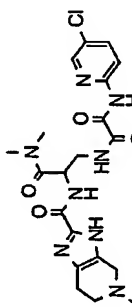
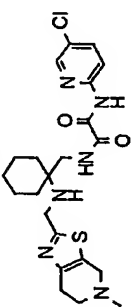
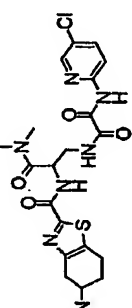
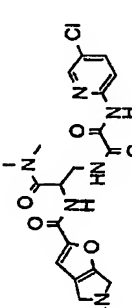
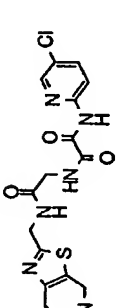
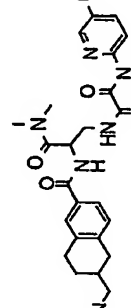
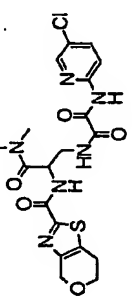
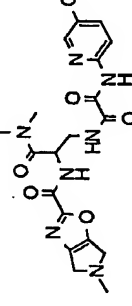
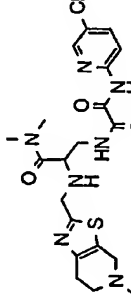
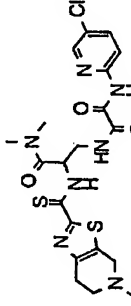
			
			
			

表 11

表 1 2

表 1 3

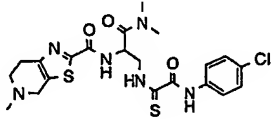
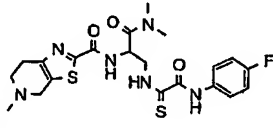
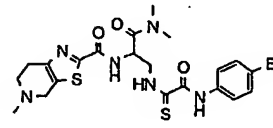
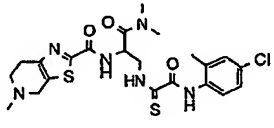
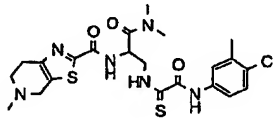
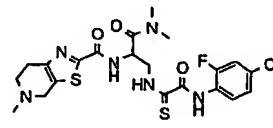
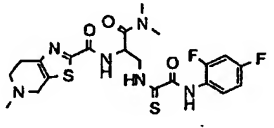
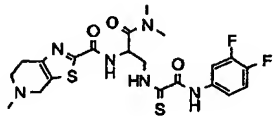
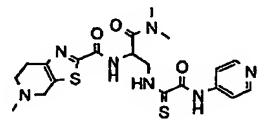
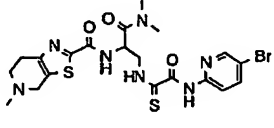
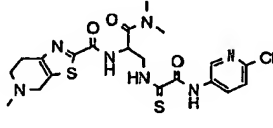
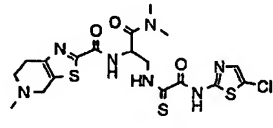
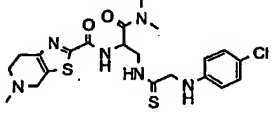
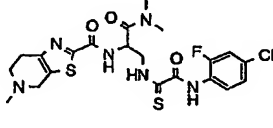
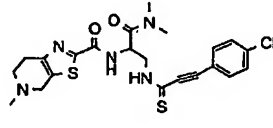
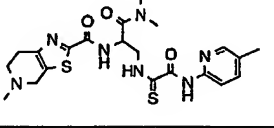
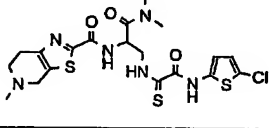
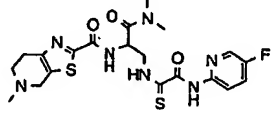
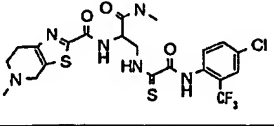
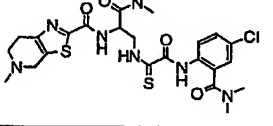
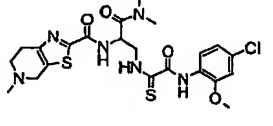
		
		
		
		
		
		
		

表 1 4

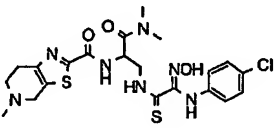
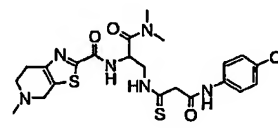
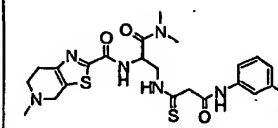
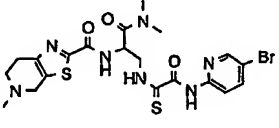
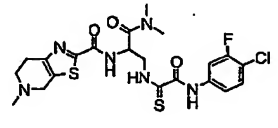
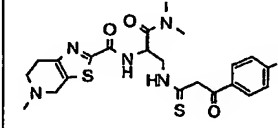
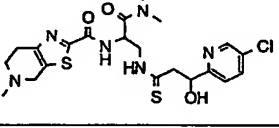
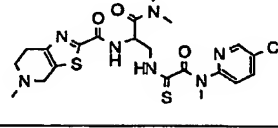
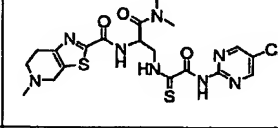
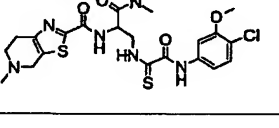
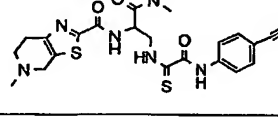
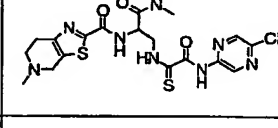
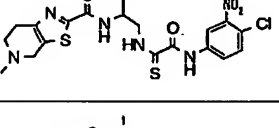
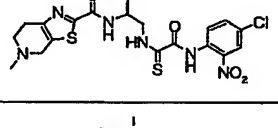
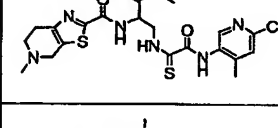
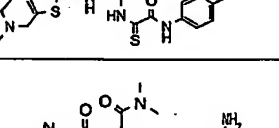
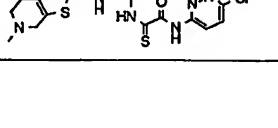
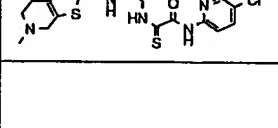
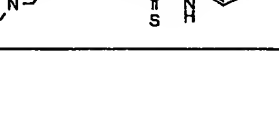
		
		
		
		
		
		
		

表 15

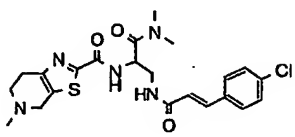
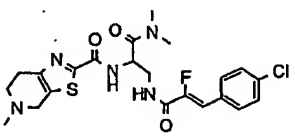
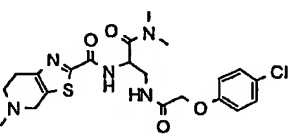
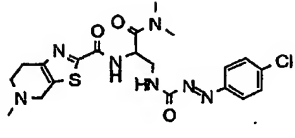
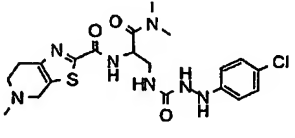
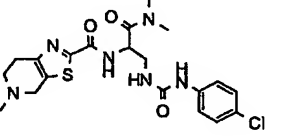
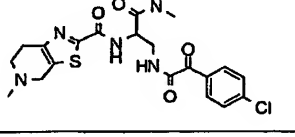
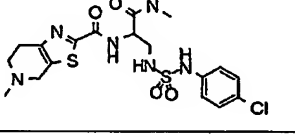
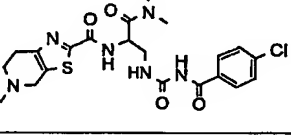
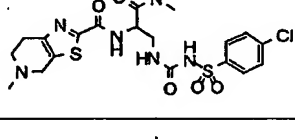
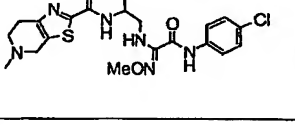
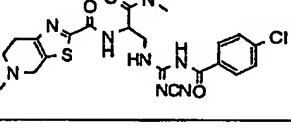
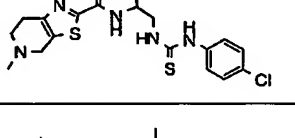
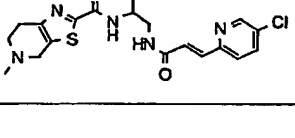
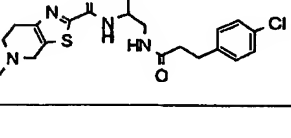
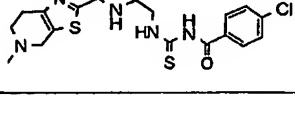
		
		
		
		
		
		

表 1 6

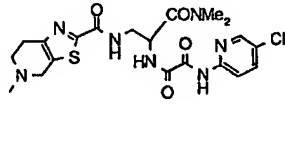
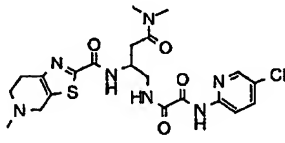
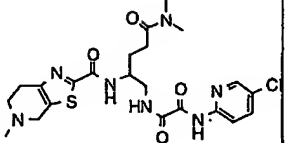
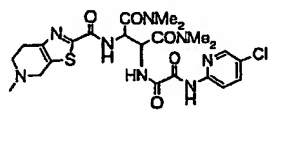
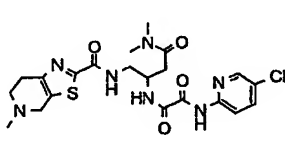
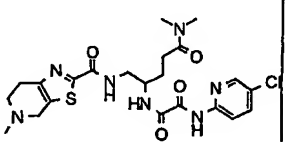
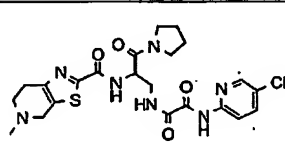
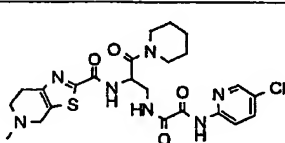
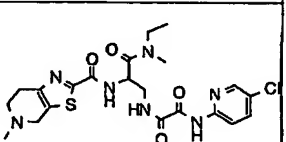
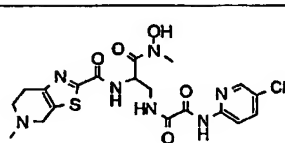
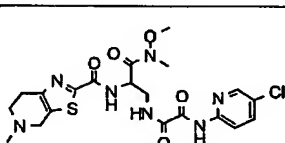
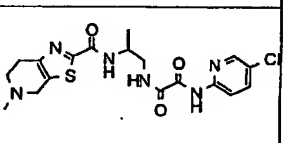
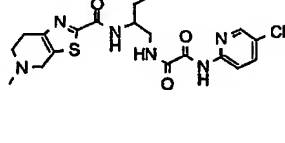
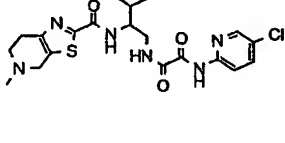
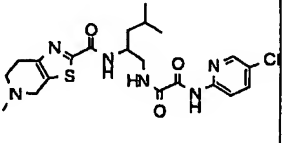
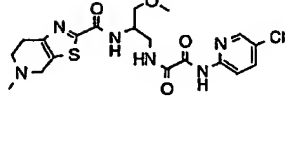
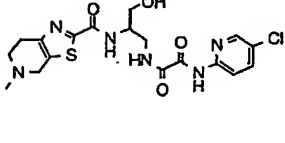
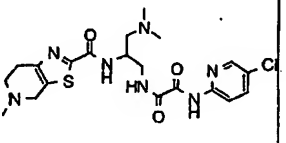
		
		
		
		
		
		

表 1 7

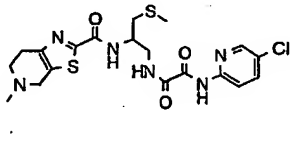
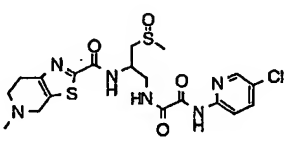
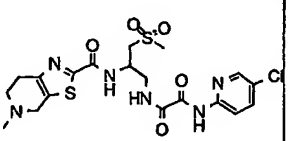
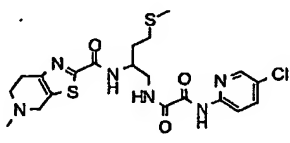
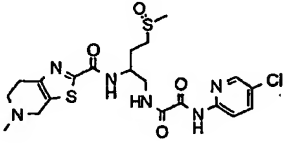
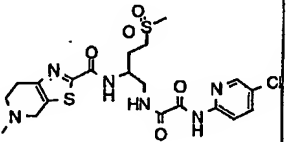
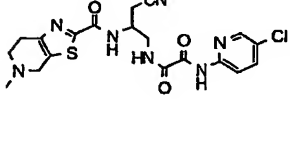
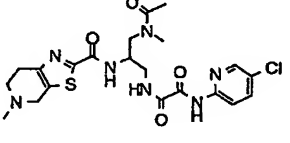
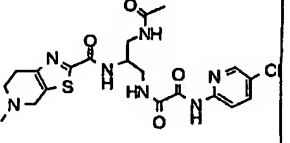
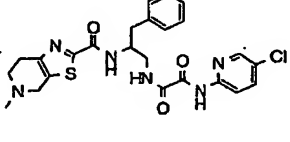
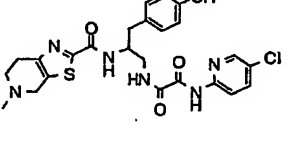
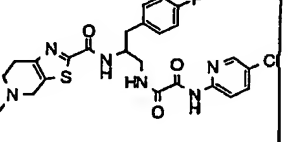
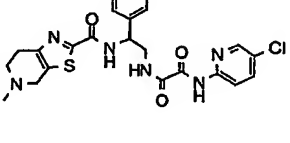
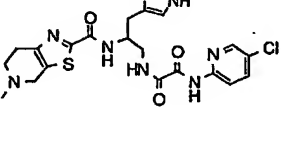
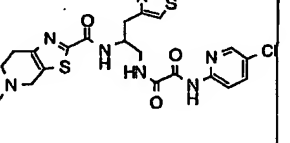
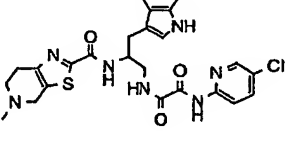
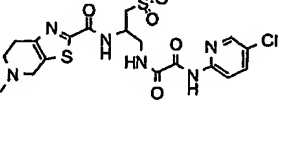
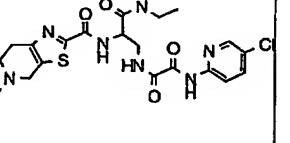
		
		
		
		
		
		

表 1 8

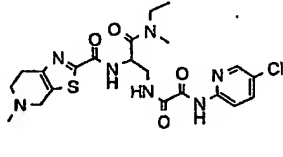
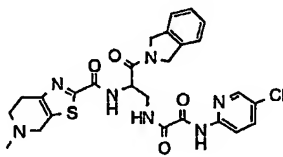
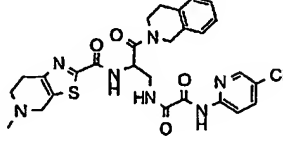
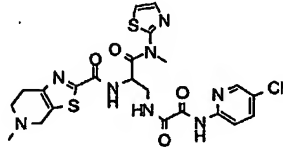
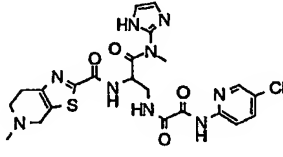
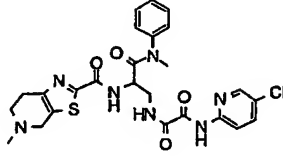
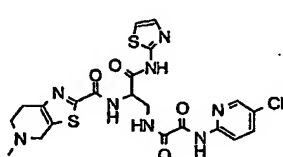
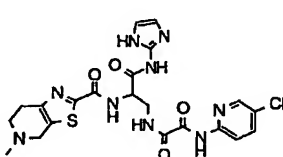
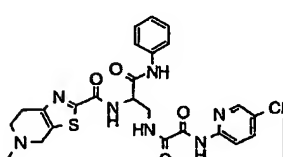
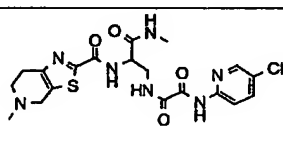
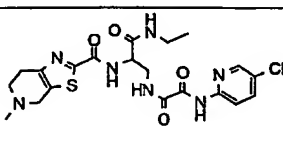
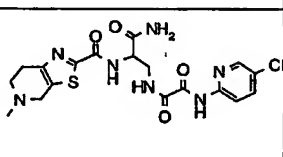
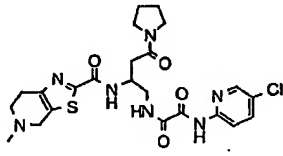
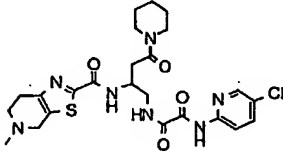
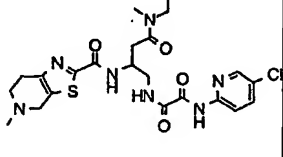
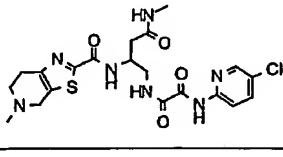
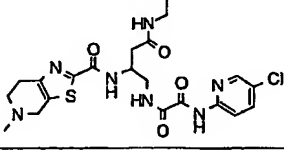
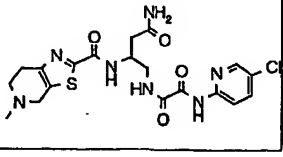
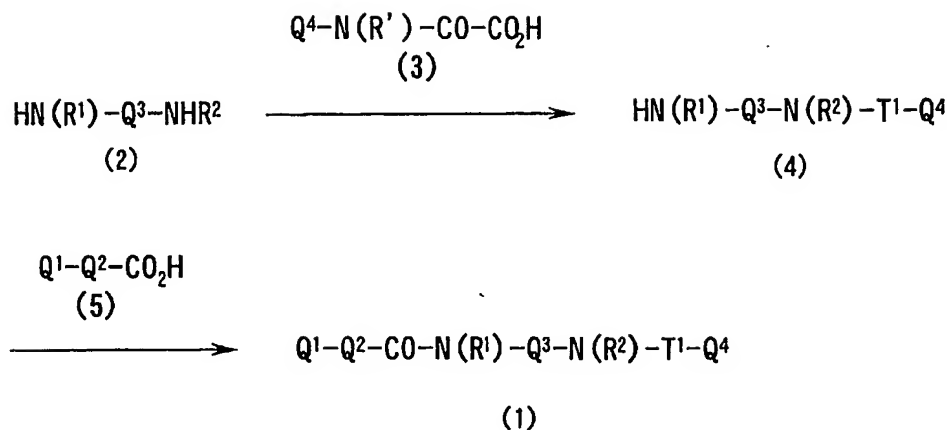
		
		
		
		
		
		

表 19

以下に、本発明のエチレンジアミン誘導体（１）の製造方法について説明するが、この方法に何ら限定されるものではない。

〔製造方法１〕

T'が $-\text{CO}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}')-$ 基（基中、R'は前記と同じものを示す。）である化合物（１）で表されるエチレンジアミン誘導体、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドは、例えば下記の方法で製造することができる。



[式中における Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 R^1 、 R^2 、および R' は前記と同じものを示し、 T^1 は $-\text{CO}-\text{CO}-\text{N(R}^1\text{)}-$ 基（基中、 R' は前記と同じものを示す。）を示す]

カルボン酸（3）あるいはその塩を混合酸無水物、酸ハロゲン化物または活性エステル等に誘導し、ジアミン（2）と反応させることにより化合物（4）を製造し、得られた化合物（4）にカルボン酸（5）あるいはその塩を同様な条件下で反応させることにより、本発明の化合物（1）を製造することができる。上記の各工程の反応においては、ペプチド合成に通常使用される反応試薬や条件を準用すればよい。上記の混合酸無水物は、例えばクロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等のクロロギ酸エステル類を塩基存在下にカルボン酸（3）あるいはその塩と反応させれば製造できる。酸ハロゲン化物は、カルボン酸（3）あるいはその塩を塩化チオニル、オキザリルクロリド等の酸ハロゲン化物で処理することにより製造できる。活性エステルには各種のものがあるが、例えばp-ニトロフェノール等のフェノール類、N-ヒドロキシベンゾトリアゾールあるいはN-ヒドロキシスクシンイミドなどとカルボン酸（3）あるいはその塩をN、N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドあるいは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩などの縮合剤を用いて反応させれば製造できる。

また、活性エステルは、カルボン酸（３）あるいはその塩とペンタフルオロフェニル トリフルオロアセテートなどとの反応、カルボン酸（３）あるいはその塩と１－ベンゾトリアゾリルオキシトリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスファイトとの反応、カルボン酸（３）とシアノホスホン酸ジエチルとの反応（塩入法）、カルボン酸（３）とトリフェニルホスフィンおよび２，２’－ジピリジルジスルフィドとの反応（向山法）などによっても製造することができる。その様にして得たカルボン酸（３）の混合酸無水物、酸ハロゲン化物または活性エステルをジアミン（２）と適当な塩基存在下に不活性の溶媒中で－７８℃～１５０℃で反応させることにより化合物（４）を製造することができる。得られた化合物（４）にカルボン酸（５）の混合酸無水物、酸ハロゲン化物または活性エステルを同様な条件で反応させることにより本発明の化合物（１）を製造することができる。化合物（４）とカルボン酸（５）との反応における試薬や反応条件は、ジアミン（２）とカルボン酸（３）との反応における試薬や反応条件と同様である。

上記の各工程に用いる具体的な塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、アルカリ金属アルコキシド、アルカリ金属水酸化物もしくは水素化物、またはｎ－ブチルリチウムのようなアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基、リチウムビス（トリメチルシリル）アミドのようなビスシリルアミンの有機金属塩基、またはピリジン、２，６－ルチジン、コリジン、４－ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロ〔５．４．０〕ウンデケ－７－エン（ＤＢＵ）のような有機塩基などを挙げることができる。

本反応に用いる不活性の溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩

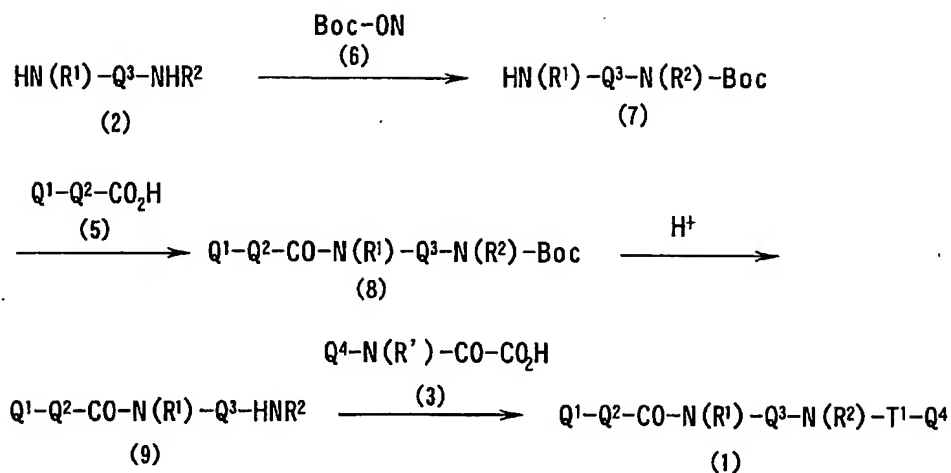
化炭素などのハロゲン化アルキル系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オンなどのアミド系溶媒が挙げられ、これらに加えて場合によってはジメチルスルホキシド、スルホランなどのスルホキシド系溶媒、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン系溶媒などを使用することも可能である。

ところで、カルボン酸(3)あるいはその塩、およびカルボン酸(5)あるいはその塩は対応するエステル体の加水分解によって製造することができる。メチル、エチルエステルなどでは水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属などの適当な塩基で加水分解することにより、*tert*-ブチルエステルではトリフルオロ酢酸、塩酸などで処理することによりカルボン酸を製造することができる。

また、本発明化合物は不斉炭素を有する光学異性体が存在する場合がある。それらの光学活性体は、市販品、あるいは既知の方法(例えばSynth. Commun. 1992年, 22巻, 883頁))を応用して得られる光学活性なジアミン(2)から製造する方法の他に、ラセミ体を光学活性なアミンまたは酸と塩を形成させて分別結晶化する方法や光学活性な担体を用いたカラムクロマトグラフィーなどで分離する方法により、製造することができる。

[製造方法2]

T¹が-CO-CO-N(R')-基(基中、R'は前記と同じものを示す。)である化合物(1)は、下記の方法でも製造することができる。



[式中における Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 R^1 、 R^2 、および R' は前記と同じものを示し、 T^1 は $-\text{CO}-\text{CO}-\text{N(R}^1\text{)}-$ 基（基中、 R' は前記と同じものを示す。）を示し、Bocはtert-ブトキシカルボニル基を示し、Boc-ONは2-(tert-ブトキシカルボニルオキシイミノ)-2-フェニルアセトニトリルを示す。]

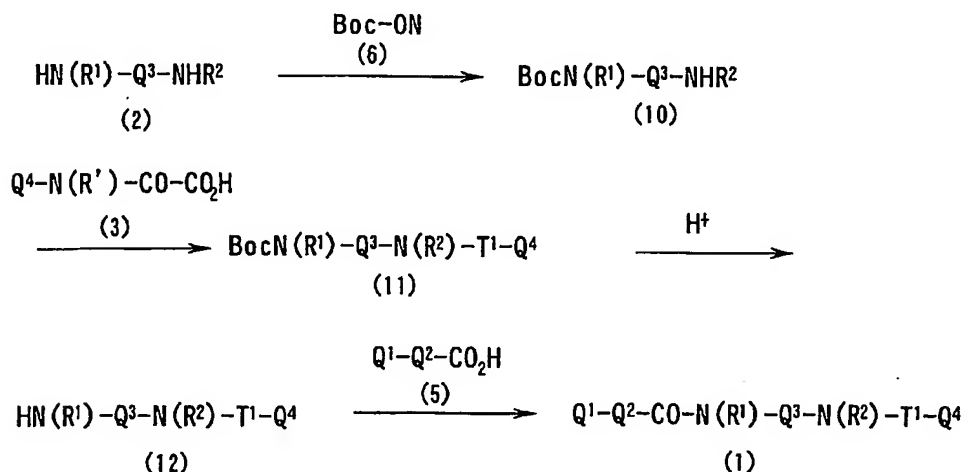
上記のように、ジアミン(2)をBoc-ON(6)で処理し、2つのアミノ基の一方をtert-ブトキシカルボニル基で保護した化合物(7)を製造し、得られた(7)にカルボン酸(5)あるいはその塩を反応させて化合物(8)を製造し、続いて酸で処理して化合物(9)とした後、カルボン酸(3)あるいはその塩と反応させることにより本発明の化合物(1)を製造することができる。化合物(7)の製造条件は、ジクロロメタン等の溶媒中でトリエチルアミン存在下に $-10^\circ\text{C} \sim 40^\circ\text{C}$ で反応させることにより製造することができる。化合物(7)とカルボン酸(5)の混合酸無水物、酸ハロゲン化物または活性エステルを製造方法1で述べた試薬や反応条件で反応させることにより化合物(8)を製造することができる。得られた化合物(8)を $-20^\circ\text{C} \sim 70^\circ\text{C}$ でトリフルオロ酢酸等により処理してアミン(9)を製造することができる。得られたアミン(9)とカルボン酸(3)あるいはその塩との反応では、製造方法1で述べた試薬や

条件と同様なものを用いればよい。

ところで、化合物(7)のtert-ブトキシカルボニル基は、他のアミノ基の保護基に代えることも可能である。その場合には、試薬(6)も他の試薬に代えて、それに応じた反応条件等を用いる必要がある。他のアミノ基の保護基としては、アセチル基等のアルカノイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラ(またはオルト)ニトロベンジルオキシカルボニル基等のアリールメトキシカルボニル基、ベンジル基、トリフェニルメチル基等のアリールメチル基、ベンゾイル基等のアロイル基、または2, 4-ジニトロベンゼンスルホン基、オルトニトロベンゼンスルホン基等のアリールスルホン基を挙げることができる。これらの保護基は、アミノ基を保護する化合物の性質等に応じて取捨選択すればよく、それらの保護基の切断に際してもその保護基に応じた試薬や条件を選択すればよい。

[製造方法3]

T¹が-CO-CO-N(R')-基(基中、R'は前記と同じものを示す。)である化合物(1)は、下記の方法でも製造することができる。



[式中におけるQ¹、Q²、Q³、Q⁴、R¹、R²、およびR'は前記と同じものを示し、

T'は $-\text{CO}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}')$ -基(基中、R'は前記と同じものを示す。)を示し、Bocはtert-ブトキシカルボニル基を示し、
Boc-ONは2-(tert-ブトキシカルボニルオキシイミノ)-2-フェニルアセトニトリルを示す。]

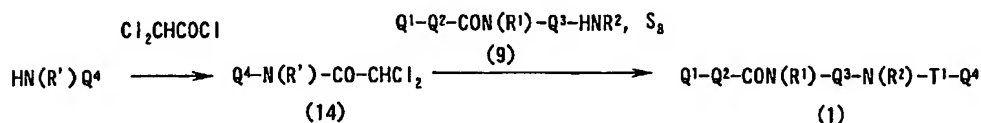
上記のように、ジアミン(2)をBoc-ON(6)で処理し、2つのアミノ基の一方をtert-ブトキシカルボニル基で保護した化合物(10)を製造し、得られた(10)にカルボン酸(3)あるいはその塩を反応させて化合物(11)を製造し、続いて酸で処理して化合物(12)とした後、カルボン酸(5)あるいはその塩と反応させることにより本発明の化合物(1)を製造することができる。化合物(10)の製造条件は、ジクロロメタン等の溶媒中でトリエチルアミン存在下に $-10^{\circ}\text{C}\sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより製造することができる。化合物(10)とカルボン酸(3)の混合酸無水物、酸ハロゲン化物または活性エステルを製造方法1で述べた試薬や反応条件で反応させることにより化合物(11)を製造することができる。得られた化合物(11)を $-20^{\circ}\text{C}\sim 70^{\circ}\text{C}$ でトリフルオロ酢酸等により処理してアミン(12)を製造することができる。得られたアミン(12)とカルボン酸(5)との反応では、製造方法1で述べた試薬や条件と同様なものを用いればよい。

ところで、化合物(10)のtert-ブトキシカルボニル基は、他のアミノ基の保護基に代えることも可能である。その場合には、試薬(6)も他の試薬に代えて、それに応じた反応条件等を用いる必要がある。他のアミノ基の保護基としては、アセチル基等のアルカノイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラ(またはオルト)ニトロベンジルオキシカルボニル基等のアリールメトキシカルボニル基、ベンジル基、トリフェニルメチル基等のアリールメチル基、ベンゾイル基等のアロイル基、または2, 4-ジニトロベンゼンスルホニル基、オルトニトロベンゼンスルホニル基等のアリール

スルホニル基を挙げることができる。これらの保護基は、アミノ基を保護する化合物の性質等に応じて取捨選択すればよく、それらの保護基の切断に際してもその保護基に応じた試薬や条件を選択すればよい。

〔製造方法 4〕

T'が $-\text{CS}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}')$ -基（基中、R'は前記と同じものを示す。）である化合物（1）は、下記の経路で製造することができる。

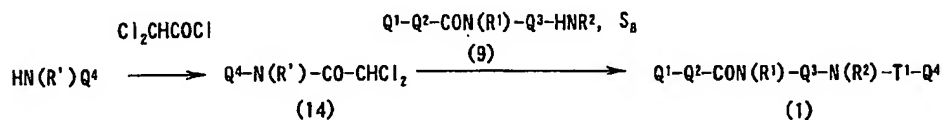


〔式中におけるQ¹、Q²、Q³、Q⁴、R¹、R²、およびR'は前記と同じものを示し、T'は $-\text{CS}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}')$ -基（基中、R'は前記と同じものを示す。）を示す。〕

すなわち、チオ硫酸ナトリウム塩（13）と製造方法2に記載の経路における化合物（9）を溶媒に溶解または懸濁して加熱することにより、本発明の化合物（1）を製造することができる。反応温度は、80℃～200℃が好ましく、150度前後が特に好ましい。この反応に使用する溶媒としては、水、メタノール、エタノール等のアルコール類、ピリジン、N-メチルモルホリン等の塩基性溶媒、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化アルキル系溶媒、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド系溶媒等を挙げることができ、これらの溶媒を適宜混合して用いても良く、混合溶媒の例としてはメタノールとジクロロメタンの混合溶媒などを挙げることができる。また、この反応においては、必ずしも溶媒を還流する必要はなく、例えばメタノールとジクロロメタンの混合溶媒を用いた場合には、反応液（または反応混合物）を外温150℃に加熱して溶媒を留去した後、残留物を継続して同温度で加熱する。

[製造方法5]

T'が $-\text{CS}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}')$ -基(基中、R'は前記と同じものを示す。)である化合物(1)は、下記の経路で製造することができる。



[式中、Q¹、Q²、Q³、Q⁴、R¹、R²およびR'は前記と同じものを示し、T'は $-\text{CS}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}')$ -基(基中、R'は前記と同じものを示す。)を示す。

]

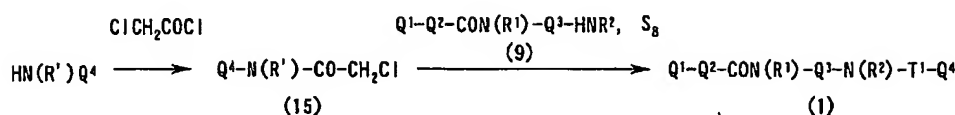
化合物(14)はHN(R')Q⁴に相当する4-クロロアニリンなどのアリールアミンまたはアミノピリジンなどのヘテロアリールアミンとジクロロアセチルクロライドをN、N-ジメチルホルムアミドなどの不活性溶媒あるいはピリジンなどの塩基性溶媒中で-78℃~150℃で反応させることにより製造できる。また、ジクロロ酢酸とHN(R')Q⁴に相当するアミンを製造方法1で述べた試薬や条件で反応させて化合物(14)を製造することもできる。

化合物(1)は、化合物(14)およびイオウ粉末を溶媒に懸濁し、ジイソプロピルエチルアミンあるいはトリエチルアミン等の塩基とアミン(9)を加えて、0℃~200℃の反応温度で反応させることにより、より効率的に製造することができる。反応に使用するイオウ粉末の量は、1当量が好ましい。反応温度は60℃~160℃が好ましく、90℃~140℃が特に好ましい。この反応に使用する溶媒としては、N、N-ジメチルホルムアミドなどのアミド系溶媒、N-メチルモルホリン、ピリジンなどの塩基性溶媒、エタノール、ブタノールなどのアルコール類、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、水、アセトニトリル等を挙げることができる。

[製造方法6]

T'が $-\text{CS}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}')$ -基(基中、R'は前記と同じものを示す。)であ

る化合物（１）は、下記の経路で製造することができる。



[式中、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 R^1 、 R^2 および R' は前記と同じものを示し、 T^1 は $-\text{CS}-\text{CO}-\text{N(R')}-$ 基（基中、 R' は前記と同じものを示す。）を示す。
]

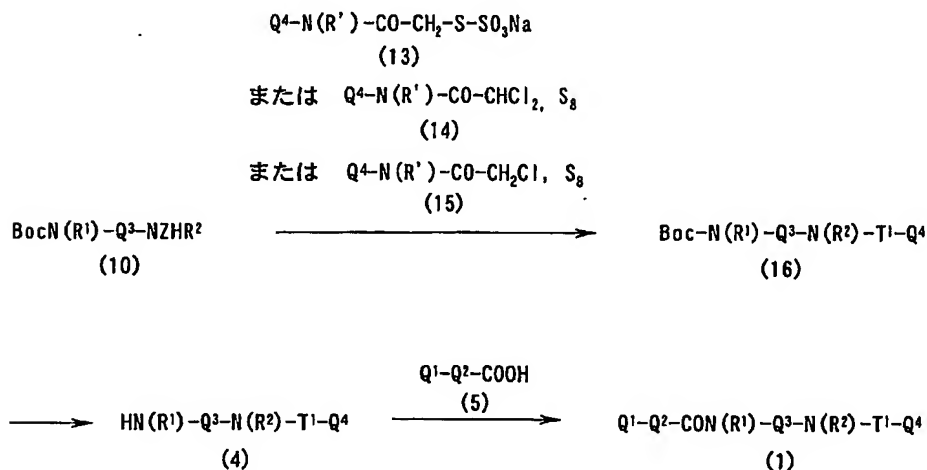
化合物（１５）は HN(R')Q^4 に相当する４-クロロアニリンなどのアリールアミンまたはアミノピリジンなどのヘテロアリールアミンとクロロアセチルクロライドを N 、 N -ジメチルホルムアミドなどの不活性溶媒あるいはピリジンなどの塩基性溶媒中で $-78^\circ\text{C} \sim 150^\circ\text{C}$ で反応することにより製造できる。また、クロロ酢酸と HN(R')Q^4 に相当するアミンを製造方法１で述べた試薬や条件で反応させて化合物（１５）を製造することもできる。

化合物（１）は、化合物（１５）およびイオウ粉末を溶媒に懸濁し、ジイソプロピルエチルアミンあるいはトリエチルアミン等の塩基を加えて、５分間～８時間攪拌後、ジアミン（９）および縮合剤を加えて反応させることにより製造することができる。反応に使用するイオウ粉末の量は２当量以上が好ましく、反応温度は $0^\circ\text{C} \sim 80^\circ\text{C}$ が好ましい。縮合剤としては、例えば１-エチル-３-(３-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩あるいは N 、 N' -ジシクロヘキシルカルボジイミドなどを挙げることができる。この反応に使用する溶媒としては、 N 、 N -ジメチルホルムアミドなどのアミド系溶媒、 N -メチルモルホリン、ピリジンなどの塩基性溶媒、塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化アルキル系溶媒、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル等を挙げられる。また、この反応は縮合剤なしでも進行し、化合物（１）を製造することができる。その場合には前述した溶媒のほかにメタノール、エタノールなどのアル

コール類や水等も使用できる。

[製造方法 7]

T¹が-C S-C O-N (R')-基(基中、R'は前記と同じものを示す。)である化合物(1)は、T¹が-C S-C O-N (R')-基(基中、R'は前記と同じものを示す。)である化合物(4)を経由した下記の経路でも製造することができる。



[式中、Q¹、Q²、Q³、Q⁴、R¹、R²およびR'は前記と同じものを示す。T¹は-C S-C O-N (R')-基(基中、R'は前記と同じものを示す。)を示す。

]

すなわち、ジクロロアセトアミド体(14)あるいはクロロアセトアミド体(15)、イオウ粉末およびアミン(10)とを溶媒中、塩基の存在下に反応させた後、保護基を脱保護して化合物(4)を製造し、得られた化合物(4)にカルボン酸(5)あるいはその塩を縮合させて本発明の化合物(1)を製造することができる。化合物(16)は、化合物(14)およびイオウ粉末を溶媒に懸濁し、ジイソプロピルエチルアミンあるいはトリエチルアミン等の塩基とアミン(10)を加えて、0℃～200℃の反応温度で反応させることにより、より効率的に製造することができる。反応に使用するイオウ粉末の量は、1当量が好ましい。

反応温度は60℃～160℃が好ましく、90℃～140℃が特に好ましい。この反応に使用する溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド系溶媒、N-メチルモルホリン、ピリジンなどの塩基性溶媒、エタノール、ブタノールなどのアルコール類、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、水等を挙げることができる。また、化合物(16)は、化合物(15)およびイオウ粉末を溶媒に懸濁し、ジイソプロピルエチルアミンあるいはトリエチルアミン等の塩基を加えて、5分間～5時間攪拌後、アミン(10)および縮合剤を加えて反応させることにより製造することができる。反応に使用するイオウ粉末の量は2当量以上が好ましく、反応温度は0℃～80℃が好ましい。縮合剤としては、例えば1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩あるいはN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドなどを挙げることができる。この反応に使用する溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド系溶媒、N-メチルモルホリン、ピリジンなどの塩基性溶媒、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化アルキル系溶媒、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル等を挙げられる。また、この反応は縮合剤なしでも進行し、化合物(16)を製造することができる。その場合には前述した溶媒のほかにメタノール、エタノールなどのアルコール類や水等も使用できる。さらに、化合物(16)はチオ硫酸ナトリウム塩(13)とアミン(10)を製造方法4で記載した反応条件を用いて反応させることによっても、製造することができる。

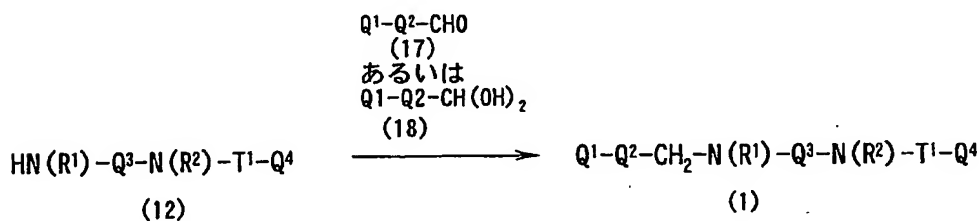
化合物(4)は、化合物(16)を-20℃～70℃でトリフルオロ酢酸等により処理して製造することができる。

このようにして製造したT'が-C(=S)-CO-N(R')-基(基中、R'は前記と同じものを示す。)である化合物(4)にカルボン酸(5)あるいはその塩を製造方法1に記載した方法で反応させ、本発明の化合物(1)を製造することができる。

化合物(10)のtert-ブトキシカルボニル基は、製造方法2に記載した

ように他のアミノ基の保護基に代えることもできる。化合物の性質等に応じて保護基の種類を取捨選択すればよく、保護基の切断に際してもその保護基に応じた試薬や条件を選択すればよい。

〔製造方法 8〕 T^0 が $-CH_2-$ 基（基中、 R' は前記と同じものを示す。）である化合物（1）は、例えば下記の経路で製造することができる。



〔式中における Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 R^1 、 R^2 、および R' は前記と同じものを示し、 T^1 は $-CO-CO-N(R')$ 基（基中、 R' は前記と同じものを示す。）を示す〕

すなわち、製造方法 3 に記載の経路における化合物（12）とアルデヒド（17）あるいはアルデヒドの水和物（18）を溶媒中、還元剤の存在下反応させることにより本発明の化合物（1）を製造することができる。

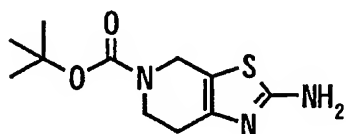
化合物（1）の製造条件は、溶媒としてトルエンなどの芳香族炭化水素溶媒、クロロホルム、塩化メチレンに代表されるハロゲン化アルキル系溶媒を用いる。好ましくはアルゴン雰囲気下、塩化メチレンを用いて反応を行う。還元剤としては一般的にイミノ基をアミノ基に還元可能な還元剤は全て使用可能であるが、中でも好ましくはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウムなどの還元剤を用い、酢酸の存在下あるいは非存在下、好ましくは酢酸の存在下に -78°C から室温で、好ましくは氷冷下から室温の間で反応が十分に進行する時間、好ましくは 1 時間から 24 時間で反応を行う。必要に応じモレキュラーシーブスなどの脱水剤を用いて良い。

実施例

次に実施例を挙げて本発明を説明する。

なお、以下の実施例における化学構造式において、不斉炭素原子上の置換基の結合における波線および実線はラセミ化合物であることを示す。

[参考例1] 2-アミノ-6, 7-ジヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチル エステル

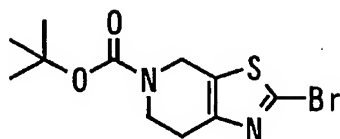


1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリドン (40.0 g) をシクロヘキサン (80 ml) に溶解し、p-トルエンスルホン酸1水和物 (191 mg)、ピロリジン (17.6 ml) を加え、ディーンスターク装置により脱水させながら2時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮した後、残さをメタノール (60 ml) に溶解し硫黄粉末 (6.42 g) を加えた。氷冷下でシアナミド (8.44 g) のメタノール溶液 (10 ml) をゆっくり滴下し室温で5時間攪拌した。析出した固体を濾取し、標題化合物 (31.0 g) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.41 (9H, s), 2.44 (2H, t, J=5.6 Hz), 3.57 (2H, t, J=5.6 Hz), 4.29 (2H, s), 6.79 (2H, s).

MS (EI) m/z : 255 (M⁺).

[参考例2] 2-ブロモ-6, 7-ジヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチル エステル

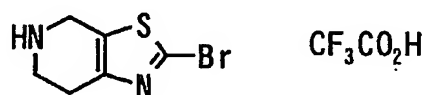


臭化第二銅 (1.05 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に懸濁し、氷冷下で亜硝酸 tert-ブチル (0.696 ml) および 2-アミノ-6, 7-ジヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチル エステル (1.00 g) を加えた後、反応液を 40℃ で 30 分間加熱攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル : ヘキサン = 1 : 5) により精製し、標題化合物 (568 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 2.85 (2H, br. s), 3.72 (2H, br. s), 4.56 (2H, br. s).

MS (FAB) m/z : 319 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[参考例 3] 2-ブロモ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン トリフルオロ酢酸塩



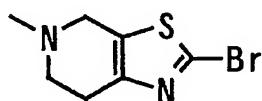
2-ブロモ-6, 7-ジヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチル エステル (890 mg) を塩化メチレン (2 ml) に溶解しトリフルオロ酢酸 (15 ml) を加え室温で 30 秒間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し残さにジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾取し、標題化合物 (867 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.98 (2H, t, $J=6.1\text{ Hz}$), 3.45 (2H, t, $J=6.1\text{ Hz}$), 4.35 (2H, s), 9.53 (2H,

b r. s) .

MS (FAB) m/z : 219 (M+H)⁺.

[参考例4] 2-プロモ-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ
[5, 4-c] ピリジン

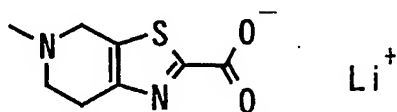


2-プロモ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン
トリフルオロ酢酸塩 (422mg) を塩化メチレン (10ml) に懸濁し、ト
リエチルアミン (0.356ml) を加え溶解後、酢酸 (0.216ml)、ホ
ルムアルデヒド水溶液 (35%溶液、0.202ml)、トリアセトキシ水素化
ホウ素ナトリウム (428mg) を順次加え、室温で1時間攪拌した。反応液に
飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100ml)、塩化メチレン (100ml) お
よび3規定水酸化ナトリウム水溶液 (3ml) を加え分液操作をおこなった。有
機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカ
ゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=100:3) によ
り精製し、標題化合物 (286mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.49 (3H, s), 2.79 (2H, t, J
=5.7Hz), 2.85-2.93 (2H, m), 3.58 (2H, t, J=
1.8Hz) .

MS (FAB) m/z : 233 (M+H)⁺.

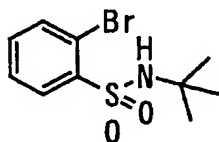
[参考例5] 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c]
] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩



2-ブロモ-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン (531mg) を無水ジエチルエーテル (20ml) に溶解し、-78℃でn-ブチルリチウム (1.54規定ヘキサン溶液、1.63ml) を滴下し、氷冷下で30分間攪拌した。反応液に-78℃で炭酸ガスを10分間導入した後、室温まで昇温した。反応液を減圧下濃縮し標題化合物 (523mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.37 (3H, s), 2.64–2.85 (4H, m), 3.54 (2H, s).

[参考例6] 2-ブロモ-N-(tert-ブチル) ベンゼンスルホンアミド

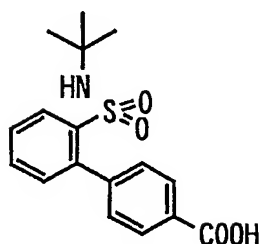


塩化2-ブロモベンゼンスルホニル (2.30g) を塩化メチレン (6ml) に溶解し、0℃、アルゴン下、t-ブチルアミン (1.89ml) の塩化メチレン (3ml) 溶液を加えた。0℃で1時間、室温で5時間攪拌した後、反応液を塩化メチレン (200ml) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100ml) で洗浄した。溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後溶媒を減圧溜去した。得られた残渣をヘキサン/塩化メチレンより再結晶することにより、標記化合物 (2.38g) 無色プリズム晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (9H, s), 5.09 (1H, br s), 7.38 (1H, dt, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$), 7.46 (1H, dt, $J=7.8, 1.3\text{Hz}$), 7.72 (1H, dd, $J=7.8, 1.3\text{Hz}$), 8.17 (1H, dd, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z : 292 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例7] 2'-[(tert-ブチルアミノ) スルホニル] [1, 1'-ビフェニル] -4-カルボン酸



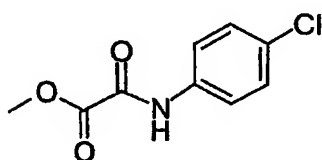
参考例6で得られた化合物(1.46g)、4-ホルミルベンゼンボロン酸(750mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム[0](580mg)、炭酸ナトリウム(1.59g)をトルエン(20ml)および水(20ml)と混合し、アルゴン下、激しく攪拌しながら20時間加熱還流した。反応液に水(200ml)、塩化メチレン(200ml)を加えて分液し、水層と有機層を得た。水層を1規定塩酸で酸性にした後、再び塩化メチレン(200ml)で抽出して前の有機層と合わせ、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶液を濾過後、溶媒を減圧留去し得られた残渣をテトラヒドロフラン(5ml)に溶解し、この溶液を亜塩素酸ナトリウム(4.52g)、リン酸二水素ナトリウム・二水和物(3.90g)、2-メチル-2-ブテン(5ml)および水(50ml)からなる混合物に加えて室温で20時間攪拌した。反応液に2規定水酸化ナトリウム水溶液(150ml)、ジエチルエーテル(150ml)を加え抽出し、水層と有機層を得た。有機層を2規定水酸化ナトリウム水溶液(50ml)でさらに抽出し、前の水層と合わせた。得られた水層を4規定塩酸で酸性にした後、塩化メチレン(200ml)で3回抽出した。溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をヘキサン/ジエチルエーテルに懸濁させ、ろ過することにより、標記化合物(1.39g)を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19 (9H, s), 5.97 (1H, brs), 7.25 (1H, dd, $J=7.5, 1.2\text{ Hz}$), 7.48 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.52 (1H, dt, $J=7.5, 1.2\text{ Hz}$), 7.5

8 (1H, dt, $J=7.5, 1.2$ Hz), 8.01 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 8.22 (1H, dd, $J=7.5, 1.2$ Hz).

MS (FAB) m/z : 334 (M+H)⁺.

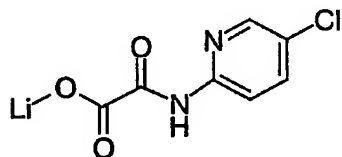
[参考例8] 2-(4-クロロアニリノ)-2-オキソ酢酸 メチル エステル



氷冷下、4-クロロアニリン (1.00 g) の塩化メチレン (100 ml) 溶液にトリエチルアミン (1.19 g) およびクロロオキソ酢酸 メチル エステル (1.00 g) を加えて1.5時間攪拌した。反応液に1規定塩酸および塩化メチレンを加えて分液し、有機層を乾燥、減圧下溶媒留去して標題化合物 (1.69 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.98 (3H, s), 7.35 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.60 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 8.86 (1H, br. s).

[参考例9] 2-[(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ]-2-オキソ酢酸 リチウム塩



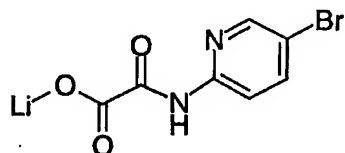
2-アミノ-5-クロロピリジン (100 g) 及び炭酸水素ナトリウム (78.4 g) のテトラヒドロフラン (2.0 L) 懸濁液に、クロロオキソ酢酸 メチル エステル (78.7 ml) を0℃にて滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液を攪拌下にジエチルエーテル (2.0 L)、塩化アンモニウム (62.4 g) 及び

水（１．０Ｌ）の混合物に加えた後、分液し、水層を塩化メチレンで抽出した。
有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、乾燥し、２－〔（５－クロロピリジン－２－イル）アミノ〕－２－オキソ酢酸

メチル エステル（１６２ｇ）を得た。このエステル（１６０ｇ）のテトラヒドロフラン（１．８Ｌ）溶液に水（４５０ｍｌ）及び水酸化リチウム（１８．２ｇ）を加えた。室温で２時間攪拌後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にヘキサン（３．０Ｌ）を加えて３時間スラリーした。固体を濾取、乾燥し、得られた固体（１９０ｇ）にアセトニトリル（１．０Ｌ）を加え、１時間スラリーし、生じた固体を濾取し、ジエチルエーテル（５００ｍｌ）で洗浄後、乾燥し、標題化合物（１５８ｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.92 (1H, dd, $J=9.1, 2.7$ Hz), 8.13 (1H, dd, $J=9.1, 0.5$ Hz), 8.36 (1H, dd, $J=2.7, 0.5$ Hz), 10.19 (1H, s).

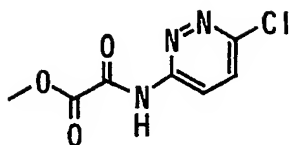
〔参考例１０〕 ２－〔（５－プロモピリジン－２－イル）アミノ〕－２－オキソ酢酸 リチウム塩



参考例９に記載された方法と同様にして、２－アミノ－５－プロモピリジンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.03 (1H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz), 8.09 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.44 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 10.18 (1H, s).

〔参考例１１〕 ２－〔（６－クロロピリダジン－３－イル）アミノ〕－２－オキソ酢酸 メチル エステル

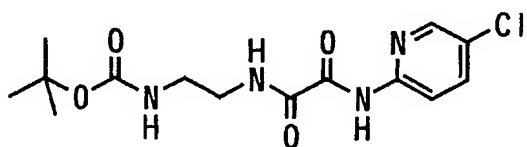


3-アミノ-6-クロロピリダジン (516mg) をピリジン (26ml) に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン (665 μ l)、クロロオキソ酢酸 メチルエステル (441 μ l) を順次加え、室温で14時間攪拌した。反応液に水を加えて分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (748mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.03 (3H, s), 7.59 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 8.52 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 9.88 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 215 M^+ .

[参考例12] 2-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソアセチル}アミノ)エチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル

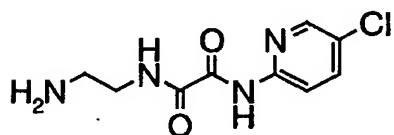


N-(2-アミノエチル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル (0.60g) のN,N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に、参考例9で得た化合物 (0.50g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.33g)、および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (0.70g) を順次加え、50℃下3日間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10%クエン酸水溶液、および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去後、

得られた残渣にジエチルエーテル／ジイソプロピルエーテルからなる混合溶媒を加え、生じた沈殿をろ取し、標記化合物（0.30 g）を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (δ : 1.45 (9H, s), 3.35–3.45 (2H, m), 3.51 (2H, q, $J=5.8\text{ Hz}$), 4.84 (1H, br s), 7.71 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 7.94 (1H, br s), 8.19 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.19 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 9.72 (1H, br s).

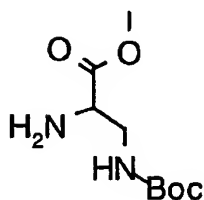
[参考例13] N^1 –(2–アミノエチル)– N^2 –(5–クロロピリジン–2–イル) エタンジアミド



参考例12で得た化合物（0.30 g）のメタノール（10 ml）溶液に、室温で4規定塩酸／1, 4–ジオキサン（6.0 ml）を加え、4時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し、析出した不溶物を濾取し、標記化合物の塩酸塩（0.26 g）を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) (δ : 2.96 (2H, q, $J=5.8\text{ Hz}$), 3.47 (2H, q, $J=5.8\text{ Hz}$), 8.01 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.45 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 9.03 (0.5H, t, $J=5.6\text{ Hz}$), 9.22 (0.5H, t, $J=5.6\text{ Hz}$), 10.22 (1H, s), 11.37 (3H, br s).

[参考例14] 2–アミノ–3–[(tert–ブトキシカルボニル) アミノ] プロパン酸 メチル エステル

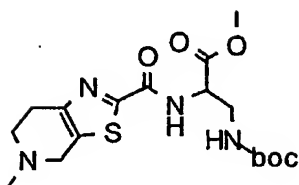


メタノール（１００ｍｌ）に塩化チオニル（７．２６ｍｌ）を氷冷下滴下し、氷冷下にて１０分間攪拌した。この溶液にＤＬ－２，３－ジアミノプロピオン酸臭化水素酸塩（３．７０ｇ）を氷冷下徐々に加え、室温で３０分、その後２時間加熱還流し、室温にて１７時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を塩化メチレン（１００ｍｌ）に懸濁した。氷冷下トリエチルアミン（１１．１ｍｌ）を加え、－７８℃に冷却後、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（４．４５ｇ）の塩化メチレン（５０．０ｍｌ）溶液を滴下した。徐々に室温に戻し、室温にて１６時間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル１００ｇ、塩化メチレン：メタノール＝２０：１）に付し、標題化合物（１．９０ｇ）を淡褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : １．４４（９Ｈ，ｓ），３．２２－３．３１（１Ｈ，ｍ），３．４３－３．５５（１Ｈ，ｍ），３．５９（１Ｈ，ｔ， $J=5.7$ Hz），３．７５（３Ｈ，ｓ），５．１０（１Ｈ，ｂｒ ｓ）。

$\text{MS (ESI)} m/z$: ２１９ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

〔参考例１５〕 ３－〔（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－〔〔（５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ〔５，４－ｃ〕ピリジン－２－イル）カルボニル〕アミノ〕プロパン酸メチルエステル

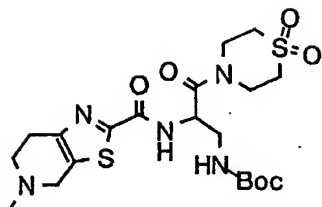


参考例 14 で得られた化合物 (873 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に参考例 5 で得た化合物 (980 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (1150 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (649 mg) を加え、室温にて 18 時間撹拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に水と塩化メチレンを加えて分液後、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=30：1) で精製し、標題化合物 (1.20 g) を褐色飴状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (9H, s), 2.51 (3H, s), 2.78–2.90 (2H, m), 2.92–3.00 (2H, m), 3.62–3.77 (4H, m), 3.79 (3H, s), 4.55–4.85 (0.2 H, br), 4.73–4.80 (1H, m), 4.90–5.00 (0.8 H, br), 7.75–8.00 (1H, br).

MS (ESI) m/z : 399 ($M+H$) $^+$.

[参考例 16] 3-(1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イル)-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-オキソプロピルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



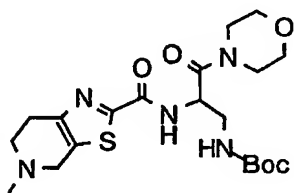
参考例15で得た化合物(399mg)のテトラヒドロフラン(16.0ml)溶液に水酸化リチウム(26.3mg)、水(2.0ml)を加え、室温にて4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)に溶解した。この溶液に1,1-ジオキソチオモルホリン-4-カルボン酸 tert-ブチル エステル(PCT/GB98/02200)(235mg)のエタノール(5.0ml)溶液に飽和塩酸エタノール溶液(5.0ml)を加え、室温にて4時間攪拌した後、減圧下濃縮して得た残渣のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液を加え、更に1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(288mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(135mg)を加え室温にて4日間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に水と塩化メチレンを加えて分液後、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=30:1)で精製し、標題化合物(497mg)を褐色ガラス状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (9H, s), 2.51 (3H, s), 2.75-2.88 (3H, m), 2.88-2.97 (2H, m), 2.97-3.08 (1H, m), 3.08-3.22 (2H, m), 3.38-3.60 (3H, m), 3.71 (1H, d, $J=15.6\text{ Hz}$), 3.73 (1H, d, $J=15.6\text{ Hz}$), 4.00-4.30 (3H, m), 5.01-5.12 (1H, m), 5.14-5.23 (1H, m), 7.95-8.05 (1H,

m).

MS (ESI) m/z : 502 (M+H)⁺.

[参考例17] 2- { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ
[5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } -3-(モルホリン
-4-イル) -3-オキソプロピルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

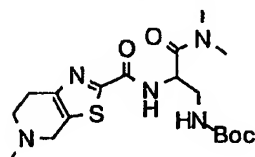


参考例15で得た化合物 (239mg) のテトラヒドロフラン (14.0ml)
) 溶液に水酸化リチウム (15.8mg)、水 (1.75ml) を加え、室温に
て16時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し残渣をN, N-ジメチルホルムアミ
ド (10ml) に溶解した。この溶液にモルホリン (0.0628ml)、1-
(3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (173
mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (81.1mg)、トリエチルアミ
ン (0.0416ml) を加え室温にて18時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、
残渣に水と塩化メチレンを加えて分液後、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順
次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリ
カゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタ
ノール=20:1) で精製し、標題化合物 (252mg) を黄色油状物として得
た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.42 (9H, s), 2.51 (3H, s),
2.78-2.85 (2H, m), 2.90-2.97 (2H, m), 3.35
-3.45 (1H, m), 3.48-3.85 (11H, m), 5.05-5.
18 (2H, m), 8.00-8.08 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 454 (M+H)⁺.

[参考例 18] 3-(ジメチルアミノ)-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-オキソプロピルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

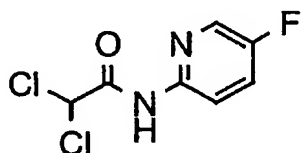


参考例 15 で得た化合物 (279mg) のテトラヒドロフラン (16.0ml) 溶液に水酸化リチウム (18.4mg)、水 (2.0ml) を加え、室温にて 16 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し残渣を N,N-ジメチルホルムアミド (10ml) に溶解した。この溶液にジメチルアミン 塩酸塩 (285mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (201.3mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (94.6mg)、トリエチルアミン (0.534ml) を加え室温にて 18 時間撹拌した。ジメチルアミン 塩酸塩 (285mg)、トリエチルアミン (0.485ml) を追加し、更に 20 時間撹拌した。1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (134mg)、トリエチルアミン (0.097ml) を追加し、更に 2 日間撹拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に水と塩化メチレンを加えて分液後、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=20:1) で精製し、標題化合物 (85.1mg) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (9H, s), 2.50 (3H, s), 2.75-2.85 (2H, m), 2.88-2.97 (2H, m), 2.98 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.35-3.45 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.71 (2H, s), 5.08-5.24 (2H, m), 7.98-8.08 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 412 (M+H)⁺.

[参考例19] 2, 2-ジクロロ-N-(5-フルオロピリジン-2-イル) アセトアミド

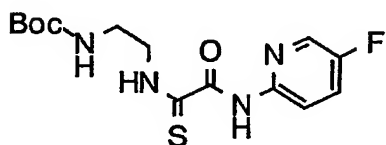


2-アミノ-5-フルオロピリジン (46.4 g) の酢酸エチル (460 ml) 溶液に氷冷下ジクロロアセチルクロリド (72.7 g) を滴下し室温で14時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1.0 l) に注ぎ、酢酸エチル (1.0 l)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (500 ml) を加え希釈した。有機層を10%クエン酸水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた褐色オイルにジエチルエーテル (500 ml) を加え不溶物を濾別した。エーテル溶液を減圧下濃縮後、残渣にエーテル (250 ml)、ヘキサン (100 ml) を加え不溶物を濾別し、濾液にヘキサンエーテル混合溶液 (ヘキサン：エーテル=1：1) を加え冷却し析出した標題化合物の薄茶色の固体 (34.9 g) を濾取した。母液を濃縮し、酢酸エチルに溶解後、酢酸エチルに対して5倍量のヘキサンを加え析出した標題化合物の淡黄色固体 (27.5 g) を濾取した。さらに、母液を濃縮し酢酸エチルに溶解後、酢酸エチルに対して5倍量のヘキサンを加え析出した標題化合物の白色固体 (6.39 g) を濾取し、全部で標題化合物 (68.8 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 6.00 (1H, s), 7.50 (1H, dd d, J=9.0, 7.6, 2.9 Hz), 8.14 (2H, m), 8.70-8.85 (1H, br).

MS (ESI) m/z : 223 [(M+H)⁺, C1³⁵, C1³⁵], 225 [(M+H)⁺, C1³⁵, C1³⁷], 227 [(M+H)⁺, C1³⁵, C1³⁷].

[参考例 20] 2-({2-[(5-フルオロピリジン-2-イル) アミノ]-2-オキソエタンチオイル} アミノ) エチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

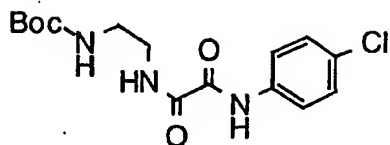


2-アミノエチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル (801mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (8.0ml) 溶液に参考例 19 で得られた化合物 (1110mg)、硫黄 (176mg)、ジイソプロピルエチルアミン (2.61ml) を加え、120℃にて20分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水と塩化メチレンを加えて分液後、有機層を10%クエン酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=100:1→50:1) で精製し、標題化合物 (1350mg) を褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 3.51 (2H, q, $J=5.7\text{Hz}$), 3.81 (2H, q, $J=5.7\text{Hz}$), 4.90 (1H, br s), 7.43–7.51 (1H, m), 8.21 (1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 8.25 (1H, dd, $J=9.0, 3.9\text{Hz}$), 10.13 (1H, br s), 10.55 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 343 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例 21] 2-{{2- (4-クロロアニリノ) -2-オキソアセチル} アミノ} エチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



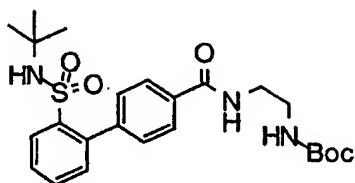
参考例 8 で得られた化合物 (214mg) のテトラヒドロフラン (24.0ml) 溶液に水酸化リチウム (26.3mg) と水 (3.0ml) を加え、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し残渣を N, N-ジメチルホルムアミド (5.0ml) に溶解した。この溶液に 2-アミノエチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル (266mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (5.0ml) 溶液と 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (288mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (135mg)、及びトリエチルアミン (0.0693ml) を加え、室温にて 16 時間、その後 40℃にて 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水と塩化メチレンを加えて分液後、有機層を 10%クエン酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルとヘキサンの混液を加えて生じた固体を濾取し、標題化合物 (176mg) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 3.30–3.40 (2H, m), 3.45–3.55 (2H, m), 4.78–4.90 (1H, br), 7.30–7.38 (2H, m), 7.56–7.63 (2H, m), 7.88–7.98 (1H, br), 9.23 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 242 [(M-Boc+2H) $^+$, Cl^{35}], 244 [(M-Boc+2H) $^+$, Cl^{37}], 286 [(M-t-Bu+2H) $^+$, Cl^{35}], 288 [(M-t-Bu+2H) $^+$, Cl^{37}].

[参考例 22] 2-[(2'-[(tert-ブチルアミノ)スルホニル][1, 1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル)アミノ]エチルカルバミン酸

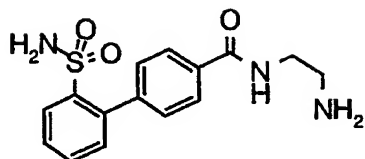
tert-ブチル エステル



2-アミノエチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル (266 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液に参考例7で得た化合物 (400 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (460 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (162 mg)、及びトリエチルアミン (0.333 ml) を加え、室温にて11時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水とジクロロメタンを加えて分液後、有機層を10%クエン酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=25:1) で精製し、標題化合物 (576 mg) を無色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.02 (9H, s), 1.44 (9H, s), 3.38–3.52 (2H, m), 3.55–3.70 (3H, m), 5.02–5.14 (1H, br), 7.28 (1H, dd, $J=7.7$, 1.4 Hz), 7.37–7.46 (1H, br), 7.49 (1H, dt, $J=1.4$, 7.7 Hz), 7.55–7.64 (3H, m), 7.91 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.17 (1H, dd, $J=7.7$, 1.4 Hz). MS (ESI) m/z : 420 ($\text{M-Boc}+2\text{H}$)⁺.

[参考例23] N-(2-アミノエチル)-2'-(アミノスルホニル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

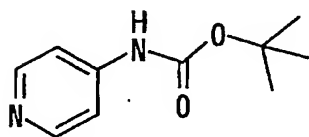


参考例 22 で得られた化合物 (569 mg) のトリフルオロ酢酸 (20 ml) 溶液を 30 分加熱還流した。反応液を冷却後濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加え、上清をデカントした。残渣に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、減圧下濃縮乾固し、得られた固体にクロロホルム-メタノール (1 : 1) の混液を加えスラリーし、不溶物を濾過後、濾液を減圧下濃縮した。残渣を合成吸着剤 HP20 (50 ml, 三菱化成, H₂O : MeOH = 1 : 0 → 9 : 1 → 0 : 1) により精製し標題化合物 (227 mg) を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 2.86 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.48 (2H, t, J = 6.4 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 7.8, 1.3 Hz), 7.45–7.66 (4H, m), 7.87 (2H, dd, J = 6.6, 2.0 Hz), 8.12 (1H, dd, J = 7.8, 1.3 Hz).

MS (ESI) m/z : 320 (M+H)⁺.

[参考例 24] ピリジン-4-イルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

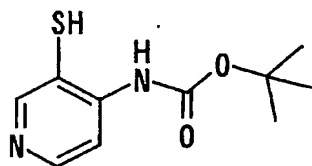


4-アミノピリジン (10 g) をテトラヒドロフラン (500 ml) に溶解し、ジ-tert-ブチルジカルボナート (25.5 g) を加え室温で 10 分間攪した。反応液を減圧下濃縮し、析出した固体をヘキサンで洗浄し標題化合物 (16.9 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (9H, s), 6.86 (1H, br. s), 7.30 (2H, dd, $J=1.5, 4.9\text{Hz}$), 8.44 (2H, d, $J=1.5, 4.9\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z : 195 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例25] 3-スルファニルピリジン-4-イルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

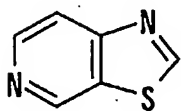


参考例24で得た化合物 (61.6g) をテトラヒドロフラン (2000ml) に溶解し、 -78°C で10分間攪拌した。反応液にn-ブチルリチウム (1.59規定ヘキサン溶液、500ml) を滴下し10分間攪拌した後、氷冷下で2時間攪拌した。反応液を -78°C まで冷却した後、硫黄粉末 (12.2g) を加え室温まで昇温し1時間攪拌した。反応液に水 (1000ml) を加え分液した。水層に3規定塩酸を加え、pHを3~4に調整した後、塩化メチレンを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=50:1) により精製し、標題化合物 (33.2g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.52 (9H, s), 7.89 (1H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 7.99 (1H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 8.20 (1H, s), 9.91 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 227 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[参考例26] チアゾロ [5, 4-c] ピリジン

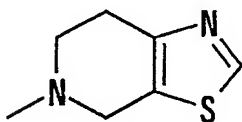


参考例 25 で得た化合物 (33.2 g) をぎ酸 (250 ml) に溶解し、3 日間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残さに 5 規定水酸化カリウム水溶液 (100 ml) とジエチルエーテルを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=25：1) により精製し、標題化合物 (9.03 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.05 (1H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 8.70 (1H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 9.23 (1H, s), 9.34 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 137 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[参考例 27] 5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン

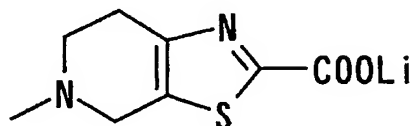


参考例 26 で得た化合物 (1.61 g) を N,N -ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解させ、よう化メチル (1.50 ml) を加えた後、80℃で4時間加熱攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さをメタノール (100 ml) に溶解し水素化ホウ素ナトリウム (1.53 g) を加え室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに飽和炭酸カリウム水溶液とジエチルエーテルを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=25：1) により精製し、標題化合物 (1.28 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.52 (3H, s), 2.83 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 2.98 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 3.70 (2H, s), 8.63 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 155 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例28] 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩

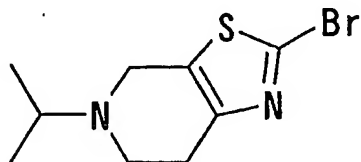


参考例27で得た化合物(6.43 g)を無水テトラヒドロフラン(200 ml)に溶解し、 -78°C でn-ブチルリチウム(1.47規定ヘキサン溶液, 34.0 ml)を滴下し40分間攪拌した。反応液に -78°C で炭酸ガスを1時間導入した後、室温まで昇温させ、反応液を減圧下濃縮し標題化合物(9.42 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.37 (3H, s), 2.64–2.77 (4H, m), 3.54 (2H, s).

MS (FAB) m/z : 199 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例29] 2-ブロモ-5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン

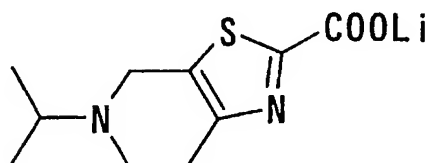


参考例4と同様にして、参考例3で得た化合物から、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (6H, d, $J=6.5\text{ Hz}$), 2.8

6 (4H, s), 2.89–3.00 (1H, m), 3.70 (2H, s)

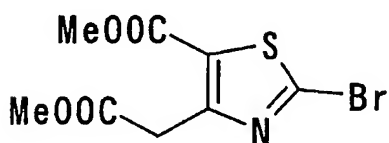
[参考例30] 5-イソプロピル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩



参考例5と同様にして、参考例29で得た化合物から、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.05 (6H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.68–2.70 (2H, m), 2.75–2.77 (2H, m), 2.87–2.93 (1H, m), 3.66 (2H, s).

[参考例31] 2-ブロモ-4-(2-メトキシ-2-オキソエチル)チアゾール-5-カルボン酸 メチル エステル

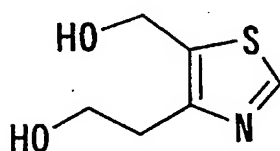


亜硝酸 tert-ブチル (15.5 g) のアセトニトリル (50.0 ml) 溶液に、氷冷下、臭化第二銅 (26.8 g) を一度に加えた。この反応液に、2-アミノ-5-メトキシカルボニル-4-チアゾール酢酸 メチル エステル (薬学雑誌、1966年、86巻、300頁) (23.0 g) のアセトニトリル溶液 (50.0 ml) を45分間で滴下し、氷冷下で1時間、室温で30分間攪拌した。

反応液を濃縮し、残さに10%塩酸およびジエチルエーテルを加えて、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル:ヘキサン=1:4) により精製し、標題化合物 (25.9 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.73 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.21 (2H, s).

[参考例32] 2-[5-(ヒドロキシメチル)チアゾール-4-イル]-1-エタノール

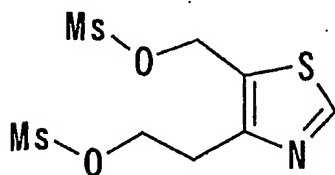


氷冷下、水素化リチウムアルミニウム (9.03 g) のテトラヒドロフラン (500 ml) 懸濁液に参考例31で得た化合物 (23.4 g) のテトラヒドロフラン (500 ml) 溶液を1時間かけて滴下した。さらに氷冷下で1時間攪拌した後、水 (9 ml)、35%水酸化ナトリウム水溶液 (9 ml)、水 (27 ml) を順次加えて室温で1時間攪拌した。反応液に無水硫酸マグネシウムを加えて攪拌後、不溶物をセライト濾過で除去し、濾液を濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール:塩化メチレン=7:93) で精製し、標題化合物 (8.64 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.01 (2H, t, $J=5.5\text{ Hz}$), 3.30 (1H, br. s), 3.57 (1H, br. s), 3.90 (2H, br. s), 4.75 (2H, br. s), 8.66 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 160 ($M+H$) $^+$.

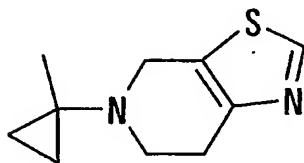
[参考例33] メタンスルホン酸 2-(5-{[(メチルスルホニル)オキシ]メチル}チアゾール-4-イル)エチル エステル



参考例 3 2 で得た化合物 (8.64 g) およびトリエチルアミン (45.4 ml) を塩化メチレン (500 ml) に溶解した溶液に、 -78°C で塩化メタンスルホン (12.6 ml) の塩化メチレン溶液を 20 分間かけて滴下した。 -78°C で 15 分間、 0°C で 1 時間攪拌した後、水を加え、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (13.4 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.93 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.28 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 4.61 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 5.44 (2H, s), 8.84 (1H, s).

[参考例 3 4] 5-(1-メチルシクロプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン



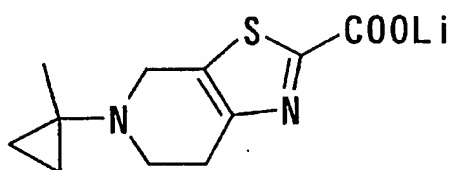
参考例 3 3 で得た化合物 (4.46 g) を含む塩化メチレン (20 ml) に、氷冷下、1-メチルシクロプロピルアミン 塩酸塩 (J. Org. Chem., 1989 年, 54 巻, 1815 頁) (1.89 g) を加えて室温で終夜攪拌した。さらに、1-メチルシクロプロピルアミン 塩酸塩 (1.89 g) を追加して、室温で 20 時間、さらに加熱還流して 5 時間攪拌した。反応液に塩化メチレンおよび水を加えて、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン = 1:49) で精製し、標題化合物 (944 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.40-0.50 (2H, m), 0.68-0.73 (2H, m), 1.16 (3H, s), 2.88-2.94 (2H, m), 3.03 (2H, t, $J=5.7\text{ Hz}$), 3.89 (2H, br. s), 8.6

0 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 195 (M+H)⁺.

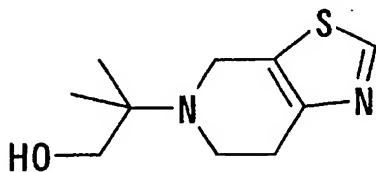
[参考例35] 5-(1-メチルシクロプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩



参考例28と同様の方法で、参考例34で得た化合物から標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.39 (2H, br. s), 0.56 (2H, br. s), 1.10 (3H, br. s), 2.66 (2H, br. s), 2.89 (2H, br. s), 3.75 (2H, br. s).

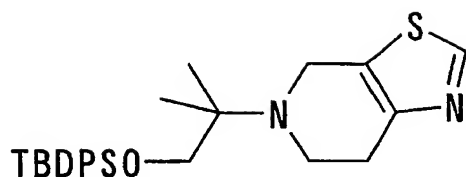
[参考例36] 2-[6,7-ジヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-5(4H)-イル]-2-メチル-1-プロパノール



参考例34と同様の方法により、参考例33で得た化合物および2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールから標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.15 (6H, s), 2.91 (4H, s), 3.45 (2H, s), 3.87 (2H, s), 8.63 (1H, s).

[参考例37] 5-(2-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-1,1-ジメチルエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン

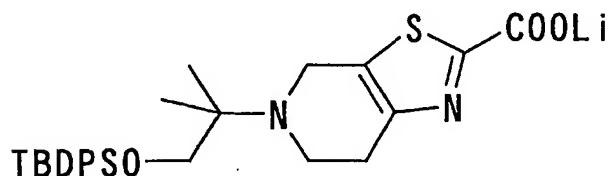


参考例 36 で得た化合物 (1.24 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、室温で tert-ブチルクロロジフェニルシラン (1.93 g) およびイミダゾール (994 mg) を加えて終夜攪拌した。反応液に水およびジエチルエーテルを加えて、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル=1:2) で精製し、標題化合物 (2.46 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 0 7 (9H, s) , 1. 1 5 (6H, s) ,
2. 8 3-2. 9 0 (2H, m) , 2. 9 3-3. 0 0 (2H, m) , 3. 6 3
(2H, s) , 3. 9 7 (2H, s) , 7. 3 5-7. 4 8 (6H, m) , 7.
6 3-7. 7 0 (4H, m) , 8. 5 8 (1H, s) .

MS (ESI) m/z : 451 (M+H)⁺.

【参考例 38】 5-(2-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-1,1-ジメチルエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩

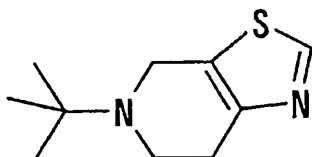


参考例 28 と同様の方法で、参考例 37 で得た化合物から、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 0 1 (9H, s) , 1. 1 1 (6H, s) , 2. 5 5-2. 6 5 (2H, m) , 2. 8 0-2. 9 0 (2H, m) , 3. 5 7 (2H, s) , 3. 8 0 (2H, br. s) , 7. 4 0-7. 5 2 (6H,

m), 7.60–7.65 (4H, m).

[参考例39] 5-(tert-ブチル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン

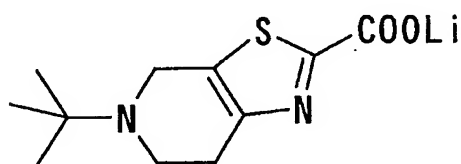


参考例34と同様の方法により、4-(2-メタンスルホニルオキシエチル)-5-(メタンスルホニルオキシメチル)チアゾールおよびtert-ブチルアミンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (9H, s), 2.87–2.96 (4H, m), 3.87 (2H, s), 8.59 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 197 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

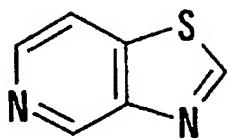
[参考例40] 5-(tert-ブチル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩



参考例28と同様の方法で、5-(tert-ブチル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジンから、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.09 (9H, br. s), 2.65 (2H, br. s), 2.75–2.85 (2H, m), 3.71 (2H, br. s).

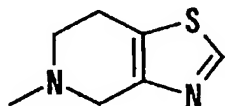
[参考例41] チアゾロ[4,5-c]ピリジン



3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メルカプトピリジン (特開平4-321691号公報) (9.20 g) を酸 (60 ml) に溶解し、4時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残さに5規定水酸化カリウム水溶液 (100 ml) とジエチルエーテルを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さにジエチルエーテルを加え、析出した固体をろ取り、標題化合物 (3.97 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.93 (1H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 8.60 (1H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 9.07 (1H, s), 9.46 (1H, s).

[参考例42] 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-c] ピリジン

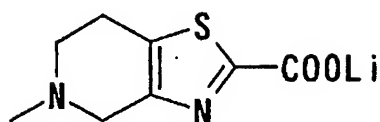


参考例27と同様な方法で、参考例41で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.52 (3H, s), 2.77 (2H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 2.92-3.00 (2H, m), 3.69 (2H, t, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.61 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 155 ($M+H$) $^+$.

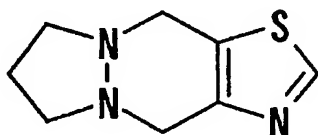
[参考例43] 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩



参考例 28 と同様な方法で、参考例 42 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.38 (3H, s), 2.64 (2H, br. s), 2.80 (2H, br. s), 3.44 (2H, br. s).

[参考例 44] 4, 7, 8, 10-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[1, 2-a]チアゾロ[4, 5-d]ピリダジン



1) 室温で 4, 5-ジメチルチアゾール (5.00 g)、N-ブロモこはく酸イミド (15.7 g) および α, α' -アゾビスイソブチロニトリル (362 mg) を二塩化エチレン (500 ml) に溶解させ、1 時間加熱還流した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: ジエチルエーテル = 1:4) で精製し、4, 5-ビス (プロモメチル) チアゾール (5.24 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.64 (2H, s), 4.74 (2H, s), 8.75 (1H, s).

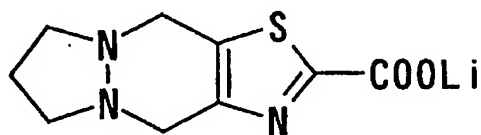
2) 氷冷下、4, 5-ビス (プロモメチル) チアゾール (1.37 g) および 1, 2-トリメチレンヒドラジン 塩酸塩 (WO9532965) (732 mg) をエタノール (15 ml) に懸濁させ、トリエチルアミン (2.82 ml) を 5 分間で滴下した。室温で 2 時間攪拌した後、溶媒を留去し、残さに塩化メチレン (50 ml) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン = 3:47) で精製し、標題化合物 (

358mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.10–2.25 (2H, m), 3.01 (4H, br. s), 3.95 (2H, s), 3.99 (2H, br. s), 8.64 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 182 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

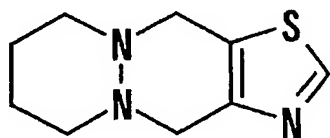
[参考例45] 4, 7, 8, 10-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ [1, 2-a] チアゾロ [4, 5-d] ピリダジン-2-カルボン酸 リチウム塩



参考例28と同様の方法で、参考例44で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.90–2.10 (2H, m), 2.60–3.10 (4H, br. s), 3.65–4.00 (4H, m).

[参考例46] 4, 6, 7, 8, 9, 11-ヘキサヒドロピリダジノ [1, 2-a] チアゾロ [4, 5-d] ピリダジン

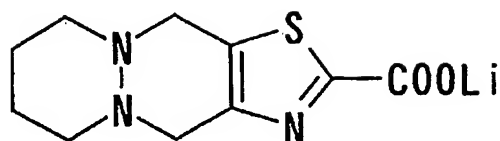


参考例44と同様の方法で、参考例44の1)で得た4, 5-ビス(プロモメチル)チアゾール (2.20g) および1, 2-テトラメチレンヒドラジン 塩酸塩 (USP 5726126) から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.77 (4H, br. s), 2.20–3.50 (4H, br), 3.92 (4H, br. s), 8.65 (1H, s).

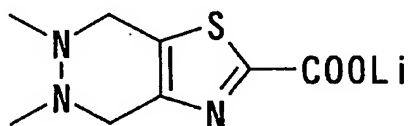
MS (FAB) m/z : 196 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例47] 4, 6, 7, 8, 9, 11-ヘキサヒドロピリダジノ [1, 2-a] チアゾロ [4, 5-d] ピリダジン-2-カルボン酸 リチウム塩



参考例 28 と同様の方法で、参考例 46 で得た化合物から標題化合物を得た。

[参考例 48] 5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-d] ピリダジン-2-カルボン酸 リチウム塩



1) 参考例 44 の 1) で得た 4, 5-ビス (プロモメチル) チアゾール (600 mg) をエタノール (20 ml) に溶解し、氷冷下に 1, 2-ジメチルヒドラジン 塩酸塩 (294 mg) を加えた後、トリエチルアミン (1.23 ml) を一度に加えて室温で 30 分間、50℃で 30 分間攪拌した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン=1:19) で精製し、5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-d] ピリダジン (90 mg) を得た。

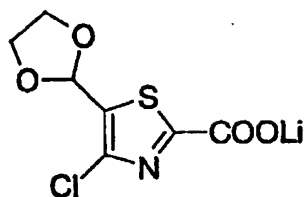
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.43 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.92 (2H, s), 4.06 (2H, br. s), 8.68 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 170 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2) 参考例 28 と同様の方法で、5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-d] ピリダジンから、標題化合物を得た。

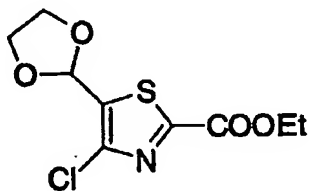
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.28 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.66 (2H, br. s), 3.88 (2H, br. s).

[参考例 49] 4-クロロ-5-(1, 3-ジオキソラン-2-イル) チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩



2,4-ジクロロチアゾール-5-カルバルデヒド エチレンアセタール(J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1992年, 973頁) (2.26 g) をテトラヒドロフラン (15 ml) に溶解し、ドライアイス-アセトンで冷却下、*n*-ブチルリチウム (1.5 規定ヘキサン溶液, 6.8 ml) を加え、20 分間攪拌した後同温度で炭酸ガスを導入した。そのまま室温まで1.5 時間かけて徐々に昇温させた後、減圧下濃縮し、ヘキサンを加え粉末化し、濾取後、酢酸 エチル エステルに懸濁し、再度粉末を濾取して標題化合物 (1.65 g) を得た。

[参考例50] 4-クロロ-5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)チアゾール-2-カルボン酸 エチル エステル



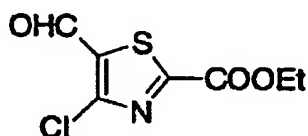
参考例49で得た化合物 (242 mg), エタノール (0.2 ml) をN, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (136 mg), 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (250 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下濃縮し、ジエチルエーテルおよび希塩酸を加え有機層を分離した。有機層を水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標題化合物 (170 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.0

0-4.10 (2H, m), 4.10-4.20 (2H, m), 4.48 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 6.15 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 264 ($M+H$)⁺.

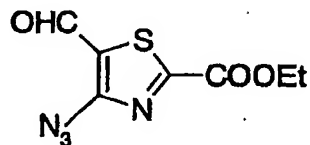
[参考例 51] 4-クロロ-5-ホルミルチアゾール-2-カルボン酸 エチルエステル



参考例 50 で得た化合物 (132 mg) をジエチルエーテル (5 ml) に溶解し、20%塩酸水溶液 (0.3 ml) を加え、室温で7時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標題化合物 (110 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.46 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.52 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 10.12 (1H, s).

[参考例 52] 4-アジド-5-ホルミルチアゾール-2-カルボン酸 エチルエステル

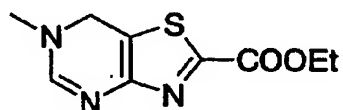


参考例 51 で得た化合物 (5.15 g) をジメチルスルホキシド (30 ml) に溶解し、アジ化ナトリウム (1.52 g) を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液に氷水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、2回水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=24:1) で精製し、標題化合物 (1.

7.8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.50 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 9.95 (1H, s).

[参考例53] 6-メチル-6,7-ジヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリミジン-2-カルボン酸 エチル エステル



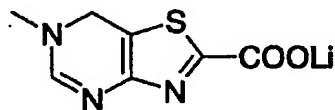
参考例52で得た化合物(1.56 g)を塩化メチレン(20 ml)に溶解し、酢酸(2 ml)、メチルアミン(2規定テトラヒドロフラン溶液, 21 ml)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(2.98 g)を加え攪拌した。1時間後にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(2.98 g)を追加し、さらに4.5時間攪拌を継続した。反応液に0.5規定水酸化ナトリウム水溶液(100 ml)を加えてアルカリ性にし、塩化メチレンで抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、褐色油状物(1.43 g)を得た。この油状物をエタノール(50 ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(2.0 g)を加え、常温常圧で水素添加反応に付した。2.5時間後、触媒を濾去し、濾液を濃縮し、残さを塩化メチレン(30 ml)に溶解し、オルトギ酸トリメチル(0.7 ml)および三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.3 ml)を加えて、室温で15時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=97:3)で精製し、標題化合物(100 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.95 (3H, s), 4.44 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.87 (2H, s)

), 7.06 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 226 (M+H)⁺.

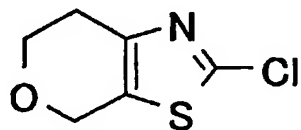
[参考例54] 6-メチル-6,7-ジヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリミジン-2-カルボン酸 リチウム塩



参考例53で得た化合物(46.3mg)をテトラヒドロフラン(20ml)に溶解し、水酸化リチウム(54.1mg)および水(4ml)を加えて室温で4.5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、真空ポンプで乾燥して標題化合物(460mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.86 (3H, s), 4.71 (2H, s), 7.03 (1H, s).

[参考例55] 2-クロロ-6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾール



1) テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン(5.0g)をシクロヘキサン(20ml)に溶解し、ピロリジン(4.35ml)、p-トルエンスルホン酸1水和物(48mg)を加えディーンスターク装置で水を除去しながら70分間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、上澄液を分取し、それを減圧下濃縮した。残さをメタノール(15ml)に溶解し、水冷下に硫黄粉末(1.60g)を加え、さらに15分後にシアノアミド(2.10g)のメタノール溶液(10ml

を20分間で滴下し3日間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝20：1→10：1→4：1）で分離し、6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾール-2-イルアミン（3.97 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.66–2.70 (2H, m), 3.97 (2H, t, $J=5.6\text{ Hz}$), 4.63 (2H, s), 4.94 (2H, br. s).

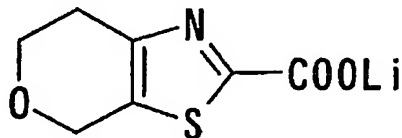
MS (FAB) m/z : 157 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2) 塩化銅 (II) (4.10 g) をアセトニトリル (50 ml) に溶解し、水冷下に亜硝酸tert-ブチル (3.93 g) を一度に加えた。10分間後、上記の反応で得られた化合物 (3.97 g) を約1時間に加え、室温で1時間攪拌した。ついで、反応液を65℃に加熱し2時間攪拌を続けた。反応液にシリカゲル (20 g) を加えた後、溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル エステル＝3：1）に付し、標題化合物 (1.78 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.85–2.89 (2H, m), 4.02 (2H, t, $J=5.6\text{ Hz}$), 4.73 (2H, s).

MS (FAB) m/z : 175 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【参考例56】 6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩



1) 参考例55で得た化合物 (1.78 g) をメタノール (30 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (300 mg)、酢酸ナトリウム (830 mg) を加え5

気圧の水素気流下5日間攪拌した。触媒をろ去後溶媒を濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝2：1）に付し、6, 7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4, 3-d]チアゾール（1.14 g）を得た。

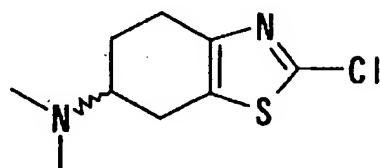
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.97-3.01 (2H, m), 4.04 (2H, t, $J=5.6\text{ Hz}$), 4.87 (2H, s), 8.69 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 142 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2) 上記の生成物（1.14 g）をジエチルエーテル（30 ml）に溶解して-78℃に冷却後、1.6規定ブチルリチウム（6.6 ml）を加え攪拌した。20分後、炭酸ガスを15分間導入した。反応液を室温まで戻し、減圧下濃縮して標題化合物（1.65 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.83 (2H, t, $J=5.6\text{ Hz}$), 3.92 (2H, t, $J=5.6\text{ Hz}$), 4.73 (2H, s).

〔参考例57〕 2-クロロ-N, N-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-6-アミン

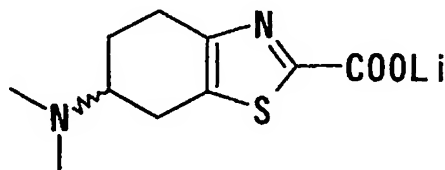


2-クロロ-4, 7-ジヒドロ-1, 3-ベンゾチアゾール-6 (5H)-オン (Helv. Chim. Acta., 1994年, 77巻, 1256頁) (2.0 g) をメタノール (100 ml) に溶解し、酢酸アンモニウム (8.2 g), 水素化シアノホウ素ナトリウム (4.0 g) を加え20時間加熱還流した。反応液に塩酸を加え過剰の水素化シアノホウ素ナトリウムを分解してから溶媒を減圧下留去し、1規定水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にした後、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し淡黄色

油状物を得た。この油状物をメタノール（50 ml）に溶解し、ホルムアルデヒド水溶液（4.29 g）、水素化シアノホウ素ナトリウム（3.49 g）を加え室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、塩化メチレンを加え飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝10：1）で精製し、標題化合物（740 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.71–1.78 (1H, m), 2.10–2.19 (1H, m), 2.35 (6H, s), 2.66–2.94 (5H, m).
 MS (FAB) m/z : 217 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

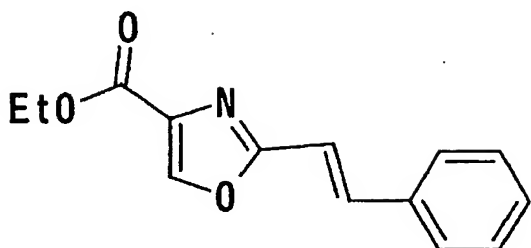
[参考例58] 6-(ジメチルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩



参考例57で得た化合物（750 mg）をジエチルエーテル（15 ml）に溶解し、−78℃に冷却後1.5規定tert-ブチルリチウム（3.5 ml）を加え20分間攪拌後、炭酸ガスを約15分間導入した。反応液を室温まで戻し、減圧下濃縮することで標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.75–1.78 (1H, m), 1.98–2.07 (1H, m), 2.50 (6H, s), 2.64–2.88 (5H, m).

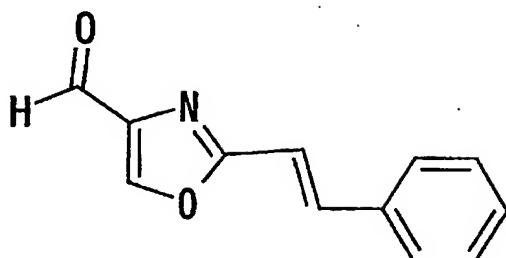
[参考例59] 2-[(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾール-4-カルボン酸 エチル エステル



Panekらの報告(J. Org. Chem., 1996年, 61巻, 6496頁)に従い合成した。けい皮酸アミド(10.0g)のテトラヒドロフラン(250ml)溶液に室温にて炭酸水素ナトリウム(22.8g)および、プロモピルビン酸エチル(10.5ml)を加え、48時間加熱還流した。反応混液を室温まで放冷し、セライト濾過後、減圧下濃縮し残渣を得た。この残渣のテトラヒドロフラン(30ml)溶液に0℃にて無水トリフルオロ酢酸(30ml)を加え、徐々に室温まで昇温した。63時間攪拌後、反応混液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(500ml)および酢酸エチルエステル(150ml)を加え分液し、水層を酢酸エチルエステル(150ml)で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水(150ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチルエステル=5:1→3:1)を用いて精製し標題化合物(10.9g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.42 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=16.6\text{Hz}$), 7.30–7.40 (3H, m), 7.53 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=16.6\text{Hz}$), 8.20 (1H, s).

[参考例60] 2-[(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾール-4-カルバルデヒド

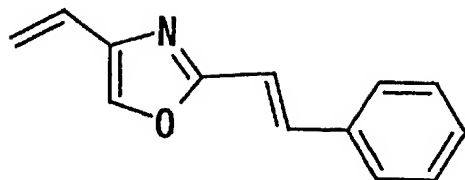


参考例 59 で得た化合物 (8.57 g) の塩化メチレン (80 ml) 溶液に、
 -78℃にて水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0 規定ヘキサン溶液, 66
 ml) を滴下した。15 分間攪拌後、メタノール (11 ml) を滴下し 1 時間で
 室温まで昇温した。反応混液をセライト濾過し、得られたペースト状物質を酢酸
 エチル エステル (200 ml) および飽和塩化アンモニウム水溶液 (200
 ml) に溶解し、分液後、水層を塩化メチレン (2×100 ml) で抽出した。
 有機層を合わせて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) および飽和食
 塩水 (100 ml) で洗浄し、セライト濾過時の濾液と合わせ無水硫酸ナトリウ
 ムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー
 (塩化メチレン：酢酸 エチル エステル=5：1→塩化メチレン：メタノー
 ル=10：1) を用いて精製し、標題化合物 (5.86 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.96 (1H, d, $J=16.6\text{ Hz}$), 7.
 35–7.45 (3H, m), 7.56 (2H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 7.6
 7 (1H, d, $J=16.6\text{ Hz}$), 8.26 (1H, s), 9.98 (1H,
 s) .

MS (FAB) m/z : 200 ($M+H$) $^+$.

[参考例 61] 2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-ビニルオキサゾール

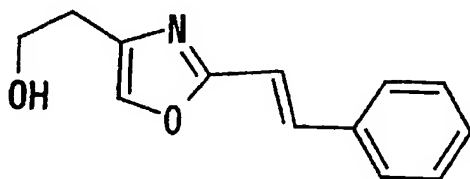


臭化（メチル）トリフェニルホスホニウム（8.16 g）のテトラヒドロフラン（80 ml）溶液に、0℃にて*n*-ブチルリチウム（1.54規定ヘキサン溶液、14.2 ml）を滴下し室温で30分間攪拌した。反応混液を再び0℃に冷却し、参考例60で得た化合物（3.64 g）のテトラヒドロフラン（20 ml）溶液を加え、室温に昇温した。2時間攪拌後、水（200 ml）および酢酸 エチル エステル（100 ml）を加え分液し、水層を酢酸 エチル エステル（50 ml）で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水（100 ml）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝4：1→3：1）を用いて精製し、標題化合物（2.84 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.33 (1H, dd, $J=1.5, 10.7$ Hz), 5.98 (1H, dd, $J=1.5, 17.6$ Hz), 6.56 (1H, dd, $J=10.7, 17.6$ Hz), 6.95 (1H, d, $J=16.6$ Hz), 7.31–7.42 (3H, m), 7.49–7.56 (4H, m).

MS (FAB) m/z : 198 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例62] 2- {2- [(E)-2-フェニルエテニル] オキサゾール-4-イル} -1-エタノール

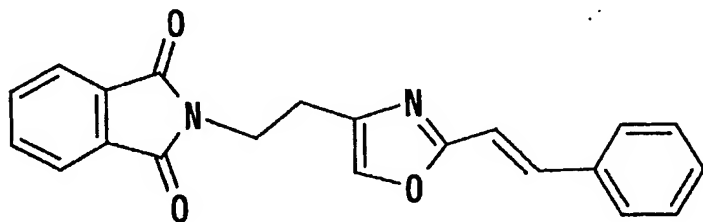


参考例61で得た化合物(13.0g)のテトラヒドロフラン(500ml)溶液に、0℃にて、9-ボラピシクロ[3.3.1]ノナン(0.5規定テトラヒドロフラン溶液, 158ml)を加え、室温で15時間攪拌した。反応混液に0℃にて、水(10ml)、3規定水酸化ナトリウム水溶液(80ml)および過酸化水素水(80ml)を順次滴下し、室温にて6時間攪拌した。反応混液に水(600ml)および酢酸エチルエステル(200ml)を加え分液後、水層を酢酸エチルエステル(200ml)で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水(200ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチルエステル=2:1→酢酸エチルエステルのみ)を用いて精製し、標題化合物(14.1g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.69 (1H, br. s), 2.80 (2H, t, $J=5.6\text{ Hz}$), 3.90–3.97 (2H, m), 6.91 (1H, d, $J=16.6\text{ Hz}$), 7.30–7.42 (4H, m), 7.43–7.56 (3H, m).

MS (FAB) m/z : 216 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例63] 2-(2-{2-[(E)-2-フェニルエテニル] オキサゾール-4-イル} エチル) -1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン



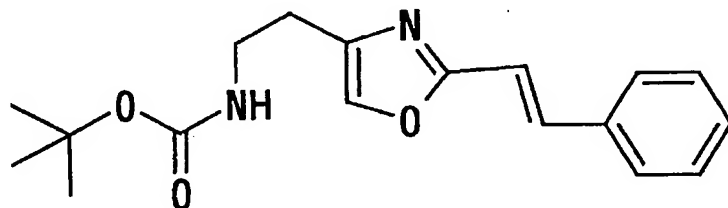
参考例62で得た化合物(292mg)のテトラヒドロフラン(15ml)溶液にフタルイミド(200mg)、トリフェニルホスフィン(357mg)およびアゾジカルボン酸ジエチル(0.214ml)を室温にて加え、4時間攪拌し

た。反応混液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝3：1）を用いて精製し、標題化合物（447mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.98 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.03 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=16.6\text{ Hz}$), 7.28–7.45 (5H, m), 7.48 (2H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.71 (2H, dd, $J=2.9, 5.4\text{ Hz}$), 7.84 (2H, dd, $J=2.9, 5.4\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 345 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【参考例64】 2- {2- [(E)-2-フェニルエテニル] オキサゾール-4-イル} エチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



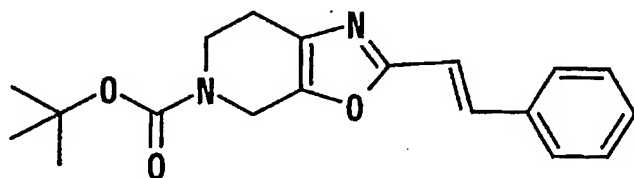
参考例63で得た化合物（6.40g）のエタノール（150ml）溶液にヒドラジン1水和物（1.50ml）を室温にて加え、1時間攪拌後、再びヒドラジン1水和物（0.500ml）を室温にて加え、2時間攪拌した。反応混液に塩化メチレン（150ml）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（150ml）およびジ-tert-ブチルジカルボナート（13.4g）を室温にて加えた。30分間攪拌後分液し、水層を塩化メチレン（50ml）で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝2：1→1：1）を用いて精製し、標題化合物（5.06g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.75 (2H, t, J

=6.6 Hz), 3.46 (2H, dt, J=5.9, 6.6 Hz), 4.92 (1H, br. s), 6.91 (1H, d, J=16.6 Hz), 7.29-7.45 (4H, m), 7.48 (1H, d, J=16.6 Hz), 7.52 (2H, d, J=7.3 Hz).

MS (FAB) m/z : 315 (M+H)⁺, 259 (M-isobutene+H)⁺, 315 (M-Boc+H)⁺.

[参考例65] 2-[(E)-2-フェニルエテニル]-6,7-ジヒドロオキサゾロ[5,4-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸 tert-ブチル エステル



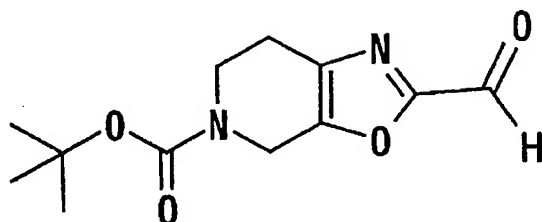
参考例64で得た化合物(190mg)のトルエン(15ml)溶液にパラホルムアルデヒド(54.5mg)およびp-トルエンスルホン酸(7.2mg)を室温にて加えた。1時間加熱還流した後、放冷し、反応混液に酢酸 エチル エステル(15ml)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(15ml)を加え分液した。水層を酢酸 エチル エステル(10ml)で抽出した後、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸 エチル エステル=3:1→2:1)を用いて精製し、標題化合物(153mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50 (9H, s), 2.67 (2H, br. s), 3.73 (2H, br. s), 4.55 (2H, s), 6.90 (1H, d, J=16.1 Hz), 7.29-7.42 (3H, m), 7.46 (1H, d, J=16.1 Hz), 7.52 (2H, d, J=7.3 Hz).

MS (FAB) m/z : 327 (M+H)⁺, 271 (M-isobutene+H)⁺.

H)⁺, 227 (M-Boc+H)⁺.

[参考例66] 2-ホルミル-6,7-ジヒドロオキサゾロ[5,4-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸 tert-ブチル エステル

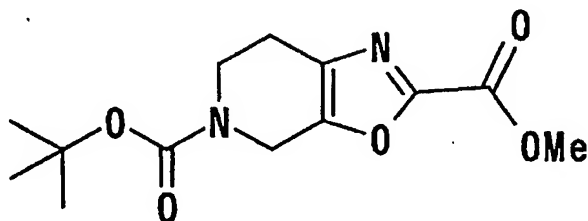


参考例65で得た化合物(803mg)のテトラヒドロフラン(16ml)溶液にアセトン(8.0ml)、水(4.0ml)、N-メチルモルホリン N-オキシド(577mg)および0.039モル四酸化オスミウム水溶液(3.20ml)を室温にて加え、終夜攪拌した。反応混液に酢酸 エチル エステル(50ml)および10%チオ硫酸ナトリウム水溶液(50ml)を加え分液後、水層を酢酸 エチル エステル(30ml)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さのテトラヒドロフラン(16ml)溶液にメタノール(8.0ml)、水(8.0ml)、およびメタ過ヨウ素酸ナトリウム(790mg)を室温にて加えた。3時間攪拌後、反応混液に酢酸 エチル エステル(30ml)および水(50ml)を加え分液し、水層を酢酸 エチル エステル(20ml)で抽出した。有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸 エチル エステル=4:1→2:1)を用いて精製し、標題化合物(234mg)を得た。このアルデヒドは不安定であったため、直ちに次反応に用いた。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.49 (9H, s), 2.77 (2H, br. s), 3.77 (2H, br. s), 4.62 (2H, s), 9.70 (1H,

s) .

[参考例 67] 6, 7-ジヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2, 5 (4H)-ジカルボン酸 5-(tert-ブチル) 2-メチル エステル

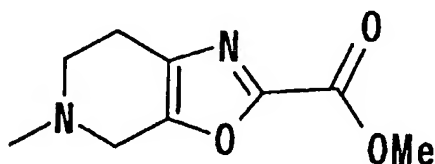


参考例 66 で得た化合物 (225 mg) のメタノール (9.0 ml) 溶液にシアン化ナトリウム (220 mg) および二酸化マンガン (780 mg) を室温にて加え、30 分間攪拌後、酢酸 エチル エステルを用いてセライト濾過をした。濾液を水 (50 ml) および飽和食塩水 (50 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸 エチル エステル = 3:2 → 1:1) を用いて精製し、標題化合物 (120 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.73 (2H, br. s), 3.74 (2H, br. s), 4.01 (3H, s), 4.59 (2H, s).

MS (FAB) m/z : 283 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例 68] 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 メチル エステル



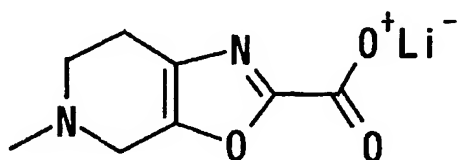
参考例 67 で得た化合物 (500 mg) の塩化メチレン (15 ml) 溶液にト

リフルオロ酢酸 (15 ml) を室温にて加え 10 分攪拌した。反応混液を減圧下濃縮し、得られた残渣に塩化メチレン (20 ml)、トリエチルアミン (0.495 ml)、酢酸 (205 ml)、ホルマリン (0.230 ml) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (570 mg) を室温にて加えた。15 分間攪拌後、反応混液に塩化メチレン (20 ml) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え分液後、水層を塩化メチレン (3 × 20 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 20 : 1 → 10 : 1) を用いて精製し、標題化合物 (257 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.52 (3H, s), 2.72–2.78 (2H, m), 2.78–2.83 (2H, m), 3.61 (2H, t, $J=1.7$ Hz), 4.00 (3H, s).

MS (FAB) m/z : 197 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 165 ($\text{M}-\text{OCH}_3$)⁺.

[参考例 69] 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩

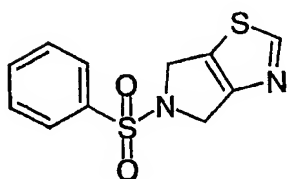


参考例 68 で得た化合物 (800 mg) のテトラヒドロフラン (24 ml) 溶液に水 (6.0 ml) および水酸化リチウム (99.7 mg) を室温にて加え 10 分間攪拌した。反応混液を減圧下濃縮し、標題化合物 (825 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.37 (3H, s), 2.47 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 2.64 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 3.43 (2H, s).

[参考例 70] 5-(フェニルスルホニル)-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ

[3, 4-d] チアゾール

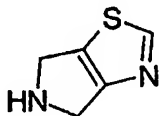


氷冷下、ベンゼンスルホンアミド (638mg) および4, 5-ビス (プロモメチル) チアゾール (M. Al. Hariri, O. Galley, F. Pautet, H. Fillion, Eur. J. Org. Chem. 1998, 593-594.) (1.10g) をN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) に溶解させ、水素化ナトリウム (60%油性, 357mg) を一気に加えて室温で3時間攪拌した。水および塩化メチレンを加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: 酢酸 エチル エステル=9:1) で精製して標題化合物 (137mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.60-4.63 (2H, m), 4.70-4.73 (2H, m), 7.52-7.64 (3H, m), 7.88-7.92 (2H, m), 8.71 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 267 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例71] 5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ [3, 4-d] チアゾール 2
臭化水素酸塩



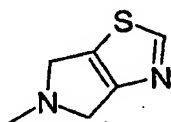
参考例70で得た化合物 (800mg)、フェノール (800 μ l) および47%臭化水素酸水溶液 (5.00ml) の混合物を2時間加熱還流した。室温まで冷却した後、酢酸 エチル エステルおよび水を加えて分液し、水層を減圧下

溶媒留去した。残渣に酢酸 エチル エステルを加えて析出物を濾取、乾燥して
 標題化合物 (521mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.42 (2H, br s), 4.56 (2H, br s), 9.14 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 127 ($M+H$)⁺.

[参考例72] 5-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール

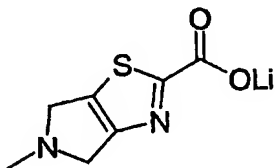


参考例4に記載された方法と同様にして、参考例71で得た化合物より、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.67 (3H, s), 3.95-3.99 (2H, m), 4.01-4.05 (2H, m), 8.69 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 141 ($M+H$)⁺.

[参考例73] 5-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩

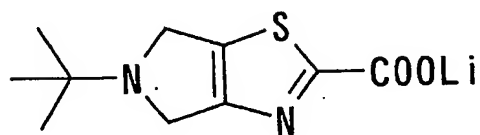


参考例28に記載された方法と同様にして、参考例72で得た化合物より、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.52 (3H, s), 3.73 (2H, t, $J=3.2\text{ Hz}$), 3.87 (2H, t, $J=3.2\text{ Hz}$).

[参考例74] 5-tert-ブチル-4,6-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,

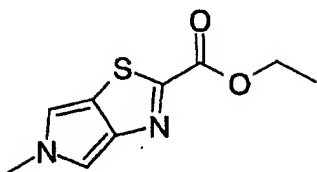
4-d] チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩



1) 参考例44の1)で合成した4,5-ビス(プロモメチル)チアゾール(1.50g)をジオキサン(30ml)に溶解した溶液に、室温でtert-ブチルアミン(2.03ml)のジオキサン溶液(10ml)を1時間かけて滴下した。室温で5時間攪拌したのち、濃縮し残さにジクロロメタンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー(メタノール:ジクロロメタン=1:19)で精製し、5-tert-ブチル-4,6-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]チアゾール(407mg)を淡黄色油状物質として得た。
¹HNMR (CDCl₃) δ: 1.19 (9H, s), 4.05-4.07 (2H, m), 4.10-4.14 (2H, br. s), 8.68 (1H, s).
 MS (ESI) m/z: 183 (M+H)⁺.

2) 上記の生成物(407mg)をジエチルエーテル(3ml)に溶解し、アルゴン雰囲気下に-78℃でn-ブチルリチウム(1.53規定ヘキサン溶液, 1.60ml)を滴下し、氷冷下30分間攪拌した。再び-78℃まで冷却して炭酸ガスを20分間吹き込んだ後、室温まで昇温した。反応液を減圧下濃縮し、粗製の標題化合物(580mg)を茶色粉末として得た。

[参考例75] 5-メチル-5H-ピロロ[3,4-d]チアゾロ-2-カルボン酸 エチル エステル



1) 3-ブロモ-2-ブタノン (26.36 g) のエタノール (250 ml) 溶液に2-チオキソ酢酸 エチル エステル (26.75 g) を加え、14時間還流した。反応液を冷却後、減圧濃縮し、残さに酢酸 エチル エステル、飽和食塩水を加え二層とした。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸 エチル エステル=6:1) で精製し、4,5-ジメチルチアゾール-2-カルボン酸 エチル エステル (19.53 g) を得た。

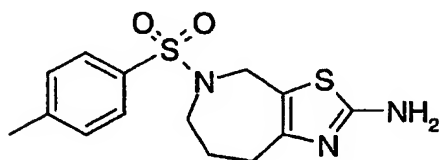
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.42 (3H, s), 2.44 (3H, s), 4.45 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$) .

2) 上記の生成物 (19.53 g) の1,2-ジクロロエタン (500 ml) 溶液にN-プロモコハク酸イミド (62.42 g)、2,2'-アゾビスイソブチロニトリル (227 mg) を加え、42時間還流した。反応液を冷却後、水、塩化メチレンを加え二層とし、有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧濃縮し、粗生成物 (40.54 g) を暗褐色オイルとして得た。得られた粗生成物 (8.41 g) のアセトニトリル溶液 (400 ml) に、0℃でトリエチルアミン (8.0 ml)、2モルメチルアミンテトラヒドロフラン溶液 (11.0 ml) を加え、室温で3日間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣に塩化メチレン、飽和食塩水を加え二層とした。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸 エチル エステル=3:1) で精製し、標題化合物 (270 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.91 (3H, s), 4.48 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 6.73 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 211 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例76] 5-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5, 4-c]アゼピン-2-イルアミン



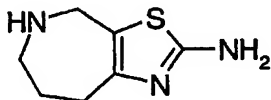
3-ブromo-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-4-アゼパノン (J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1995年, 1巻, 2355頁) (6.54 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) 溶液に、チオ尿素 (1.44 g) を加えて60℃で終夜加熱攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣に塩化メチレン (100 ml) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) を加えて分液した。水層を塩化メチレン (100 ml) で抽出し、先に得られた有機層と合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣に酢酸エチルエステル (100 ml) を加えて析出した薄黄色粉末を濾取し、粗精製物の5-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5, 4-c]アゼピン-2-イルホルムアミド (1.86 g) を得た。濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン=1:19) で精製し、5-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5, 4-c]アゼピン-2-イルホルムアミドと標題化合物の混合物 (4.01 g) を得た。この混合物と前記の粗製物とを合わせて、ジオキサン (50 ml) に懸濁し、3規定塩酸 (50 ml) を加えて1時間加熱

還流した。溶媒を減圧下留去し、塩化メチレン (250 ml) および飽和炭酸ナトリウム水溶液 (200 ml) を加えて分液し、油層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣にジイソプロピルエーテル (100 ml) を加えて析出した淡黄色粉末を濾取して、標題化合物 (4.47 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.75–1.87 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.62 (2H, t, $J=5.7\text{ Hz}$), 3.53 (2H, t, $J=5.7\text{ Hz}$), 4.37 (2H, s), 4.73 (2H, br. s), 7.25 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.61 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 324 ($M+H$) $^+$.

[参考例 77] 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ [5, 4-c] アゼピン-2-イルアミン 臭化水素酸塩

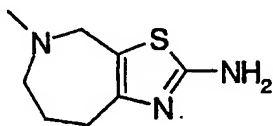


参考例 76 で得た化合物を、参考例 71 と同様に処理し標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.95 (2H, br. s), 2.70–2.90 (2H, m), 3.38 (2H, br. s), 4.56 (2H, br. s), 9.07 (3H, br. s).

MS (ESI) m/z : 170 ($M+H$) $^+$.

[参考例 78] 5-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ [5, 4-c] アゼピン-2-イルアミン



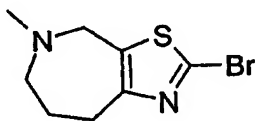
参考例 77 で得た化合物 (2.73 g) をメタノールに懸濁し、氷冷下この懸濁液にトリエチルアミン (2.30 ml)、酢酸 (453 μl)、37%ホルム

アルデヒド水溶液 (668 μ l) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (544 mg) を加えた。室温で終夜撹拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) を加えて濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (メタノール : 塩化メチレン = 3 : 17) で精製した。得られた粗精製物にメタノール (100 ml) および無水炭酸ナトリウム (20 g) を加えて室温で30分間撹拌後、不溶物を濾去した。濾液を減圧下濃縮後、残渣に塩化メチレン (250 ml) およびメタノール (50 ml) を加えて不溶物を濾去した。濾液を減圧下濃縮した後、得られた淡黄色粉末をアセトニトリル (100 ml) で洗浄して標題化合物 (1.23 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70–1.85 (2H, s), 2.38 (3H, s), 2.77 (2H, t, $J=5.6\text{ Hz}$), 2.97 (2H, t, $J=5.6\text{ Hz}$), 3.65 (2H, s), 4.68 (2H, br. s).

MS (ESI) m/z : 184 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例79] 2-ブromo-5-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ [5, 4-c] アゼピン



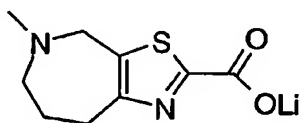
参考例78で得た化合物 (1.13 g) を水 (10 ml) に懸濁し、48%臭化水素酸水溶液 (7.0 ml) を加えて氷冷下撹拌した。この反応液に亜硝酸ナトリウム (639 mg) を含む水溶液 (3.0 ml) を注意深く滴下した。滴下終了後、この懸濁液を室温で終夜撹拌した。氷冷下、反応液に塩化メチレン (100 ml) を加えて撹拌しながら、飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて中和した。分液後、水層を塩化メチレン (100 ml) で抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィー (メタノール : 塩化メチレン = 3 : 47) で精製し標題化合物 (582 mg) を淡橙色油状物として得

た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70–1.85 (2H, s), 2.38 (3H, s), 2.95–3.05 (4H, m), 3.79 (2H, s).

MS (ESI) m/z : 247 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

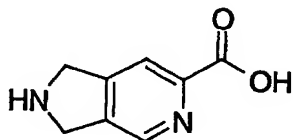
[参考例80] 5-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ [5, 4-c] アゼピン-2-カルボン酸 リチウム塩



参考例5と同様の方法で、参考例79で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.65 (2H, br. s), 2.23 (3H, s), 2.80–2.97 (4H, m), 3.75 (2H, s).

[参考例81] 2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボン酸



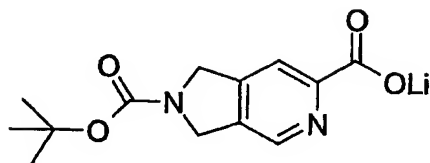
2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボン酸 エチル エステル (Chem. Commun., 2001年, 1102頁) を、参考例71と同様に処理し標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.60–4.75 (4H, m), 8.17 (1H, s), 8.78 (1H, s), 9.69 (2H, br. s).

MS (ESI) m/z : 165 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例82] 2-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 3-ジヒドロ-1

H-ピロロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボン酸 リチウム塩

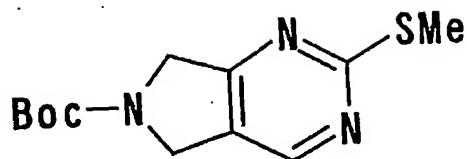


参考例 81 で得た化合物 (1.66 g) のメタノール (100 ml) 溶液に、塩化チオニル (3.0 ml) を加えて一晩加熱還流した。室温まで放置した後、減圧下溶媒を留去し、残渣に塩化メチレン (100 ml) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) を加えて分液した。水層に塩化メチレン (100 ml) およびジ-tert-ブチルジカーボナート (1.40 g) を加えて室温で 2 時間攪拌した。分液後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。残渣にヘキサン (50 ml) を加えて析出した淡黄色粉末を濾取して粗製の 2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル (602 mg) を得た。この粗製物 (564 mg) のメタノール (10 ml) 溶液に、1 規定水酸化リチウム水溶液 (2.20 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。減圧下濃縮乾固し、標題化合物 (591 mg) を薄茶色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.46 (9H, br. s), 4.63 (2H, br. s), 4.65 (2H, br. s), 7.93 (0.5H, br. s), 7.96 (0.5H, br. s), 8.40 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 265 ($\text{M-Li} + 2\text{H}$)⁺.

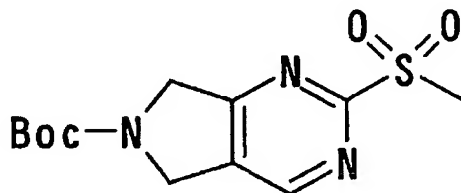
[参考例 83] 2-(メチルスルファニル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-6-カルボン酸 tert-ブチルエステル



1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピロリドン(4.57g)を室温にてN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(30ml)を加え、140℃で1時間加熱した。反応液を室温まで放冷後、減圧下濃縮した。残渣にヘキサンを加えて析出した黄色粉末をろ取し、これをエタノール(100ml)に溶解させ、溶液に室温にてメチルイソチオ尿素 硫酸塩(9.24g)およびナトリウムエトキシド(4.52g)を加え、24時間加熱還流した。反応液に飽和食塩水およびジエチルエーテルを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:塩化メチレン=1:99)で精製し、標題化合物(1.10g)を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.51 (9H, s), 2.57 (3H, m), 4.15-4.45 (4H, m), 8.39 (1/2H, s), 8.43 (1/2H, s).

MS (FAB) m/z: 268 (M+H)⁺.

[参考例84] 2-(メチルスルホニル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボン酸 tert-ブチル エステル



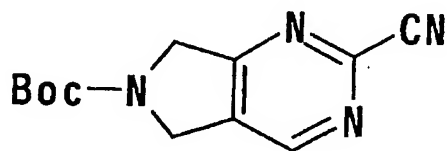
参考例83で得た化合物(1.08g)の塩化メチレン溶液(20ml)に、氷冷下m-クロロ過安息香酸(1.99g)を加え5時間攪拌した。反応液に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および塩化メチレン

を加え、分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さにヘキサンを加えて、析出した粉末をろ取、標題化合物（1.09 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (9H, s), 3.36 (3H, m), 4.77–4.90 (4H, m), 8.77 (1/2H, s), 8.81 (1/2H, s).

MS (FAB) m/z : 300 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[参考例85] 2-シアノ-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボン酸 tert-ブチル エステル

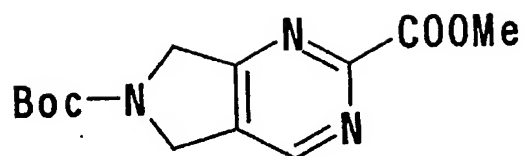


参考例84で得た化合物（1.05 g）の塩化メチレン（30 ml）溶液に、室温にてシアン化テトラブチルアンモニウム（1.04 g）を加え室温で1時間攪拌した。反応液に1規定水酸化ナトリウムを加え、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：アセトン=20：1）で精製し、標題化合物（776 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.52 (9H, s), 4.70–4.85 (4H, m), 8.68–8.77 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 247 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[参考例86] 5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,6-ジカルボン酸 6-(tert-ブチル) 2-メチル エステル

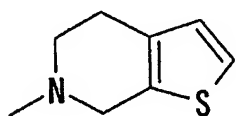


参考例 85 で得た化合物 (776 mg) のメタノール (10 ml) 溶液に、室温にて、濃塩酸 (5 ml) を加え、100℃で1時間攪拌した。放冷後、反応液を減圧下濃縮し、残さをメタノール (10 ml) に溶解し、室温にてトリエチルアミン (2.20 ml) およびジ-tert-ブチルジカーボナート (1.37 g) を加え1時間攪拌した。減圧下濃縮し、塩化メチレンおよび飽和食塩水を加えて分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール：塩化メチレン=3：97) で精製し、標題化合物 (317 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (9H, s), 4.09 (3H, s), 4.75–4.85 (4H, m), 8.81 (1/2H, s), 8.85 (1/2H, s).

MS (FAB) m/z : 280 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例 87] 6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジン



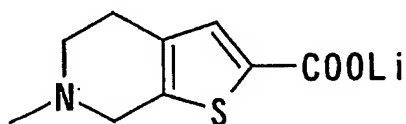
3-[(2-アミノ)エチル]チオフェン (Arkiv for kemi, 1971年, 32巻, 217頁) (4.50 g) に氷冷下で35%ホルムアルデヒド水溶液 (6 ml) を加え、90℃で3時間加熱攪拌した。反応液を室温まで戻し、ベンゼンで抽出し、有機層を水で洗浄したのち、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さに7規定塩酸を加え室温で一晩攪

拌した。反応液を減圧下濃縮し、3規定水酸化ナトリウム水溶液(100ml)とジクロロメタンを加え分液操作をおこなった。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去したのち、残さをジクロロメタン(200ml)に溶解し、35%ホルムアルデヒド水溶液(2ml)、酢酸(2ml)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(11.24g)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に3規定水酸化ナトリウム水溶液(100ml)を加え、有機層を分離したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さを減圧蒸留(0.3mmHg, 45-47℃)に付し、標題化合物(1.82g)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.49 (3H, s), 2.70-2.80 (4H, m), 3.64 (2H, s), 6.78 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z : 154 ($M+H$)⁺.

[参考例88] 6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩

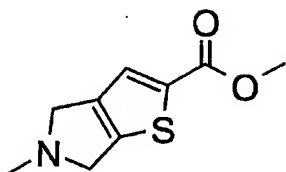


参考例28と同様な方法で、6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.48-2.70 (4H, m), 3.30-3.50 (3H, m), 3.61 (1H, s), 7.01 (1H, s).

MS (FD) m/z : 198 ($M+H$)⁺.

[参考例89] 5-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-チエノ[2, 3-c]ピロール-2-カルボン酸 メチル エステル

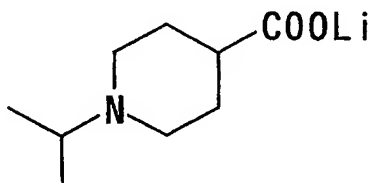


4, 5-ビス(クロロメチル)-2-チオフエンカルボン酸 メチル エステル (D. J. Zwanenburg and Hans Wynberg, J. Org. Chem., 34, 333-340, (1969)) (520mg) をアセトニトリル(600ml)に溶解し、メチルアミン(40%メタノール溶液、722(1)を加え、室温で3日間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=1:0→19:1)で精製し、標題化合物(176mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.63 (3H, s), 3.82-3.83 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.97-3.99 (2H, m), 7.51 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 198 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[参考例90] 1-イソプロピルピペリジン-4-カルボン酸 リチウム塩

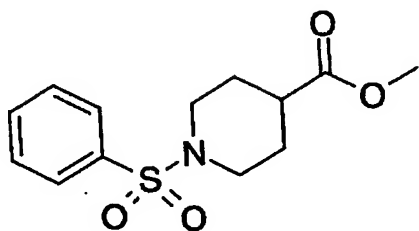


1-イソプロピルピペリジン-4-カルボン酸 エチル エステル (Farmaco., 1993年, 48巻, 1439頁) (3.43g) をテトラヒドロフラン(60ml)に溶解し、水(15ml)および水酸化リチウム(421mg)を室温にて加え、終夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、標題化合物(3.05g)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.05 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.6

5-1.78 (2H, m), 1.83-1.94 (2H, m), 2.07 (1H, t t, J=11.4, 3.9 Hz), 2.20 (2H, d t, J=2.7, 11.6 Hz), 2.60-2.72 (1H, m), 2.84-2.95 (2H, m).

[参考例91] 1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-4-カルボン酸 エチル エステル

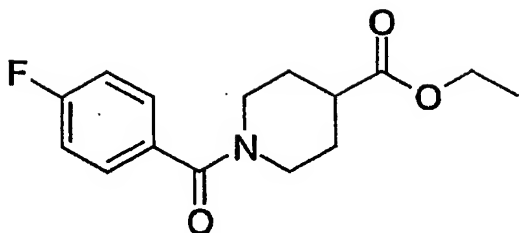


イソニペコチン酸 エチル エステル (1.08 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液にトリエチルアミン (1.40 ml) を加え、0℃でさらにベンゼンスルホニルクロリド (1.02 ml) を加え室温で21時間攪拌した。氷を加え10分間攪拌後、酢酸 エチル エステル、0.5規定塩酸を加え二層とした。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル=4：1→2：1) で精製し、標題化合物 (1.66 g) を白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.21 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.76-1.87 (2H, m), 1.92-2.01 (2H, m), 2.20-2.29 (1H, m), 2.49 (2H, d t, J=2.9, 11.4 Hz), 3.59-3.67 (2H, m), 4.10 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.51-7.63 (3H, m), 7.74-7.78 (2H, m).

MS (ESI) m/z : 298 (M+H)⁺.

[参考例92] 1-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジン-4-カルボン酸 エチル エステル

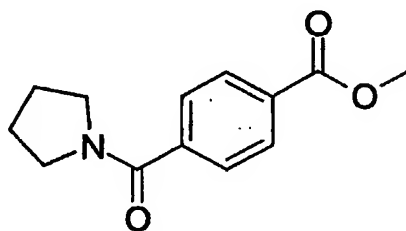


参考例 9 1 と同様な方法で、イソニペコチン酸 エチル エステルと *p*-フルオロベンゾイルクロリドから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 27 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1. 60–2. 10 (4H, br), 2. 54–2. 62 (1H, m), 2. 95–3. 13 (2H, m), 3. 55–3. 90 (1H, br), 4. 16 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4. 30–4. 70 (1H, br), 7. 09 (2H, t, $J=8.8\text{ Hz}$), 7. 41 (2H, dd, $J=8.8, 5.4\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 280 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例 9 3] 4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)安息香酸 メチル エステル

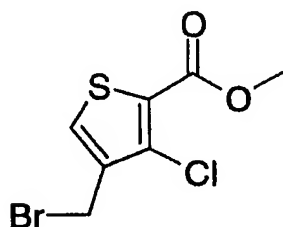


参考例 9 1 と同様な方法で、ピロリジンとテレフタル酸 モノメチルクロリドから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 85–1. 93 (2H, m), 1. 94–2. 01 (2H, m), 3. 38 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3. 66 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3. 94 (3H, s), 7. 57 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8. 07 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 234 (M+H)⁺.

[参考例 9 4] 4-ブロモメチル-3-クロロチオフェン-2-カルボン酸 メチル エステル

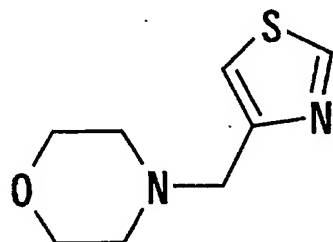


3-クロロ-4-メチル-2-チオフェンカルボン酸 メチル エステル(3.81 g) の四塩化炭素 (40 ml) 溶液に、N-ブロモスクシンイミド (3.56 g) および α, α' -アゾビスイソブチロニトリル (200 mg) を加え、2.5 時間加熱還流した。不溶物を濾去した後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル:ヘキサン=1:19 → 1:9) で精製して、標題化合物 (2.92 g) を黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.91 (3H, s), 4.46 (2H, s), 7.59 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 269 (M+H)⁺.

[参考例 9 5] 4-(モルホリノメチル) チアゾール



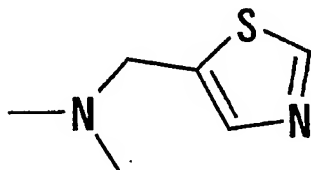
室温で4-メチルチアゾール (1.98 g)、N-ブロモコハク酸イミド (3.56 g) および α, α' -アゾビスイソブチロニトリル (164 mg) を四塩化炭素 (200 ml) に溶解させ、2 時間加熱還流した。反応終了後、不溶物を濾去

し、N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) を加えて、四塩化炭素を減圧下留去し、4-(プロモメチル)チアゾールのN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (約20 ml) を得た。この4-(プロモメチル)チアゾールのN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (約10 ml) にモルホリン (871 μ l)、トリエチルアミン (2.79 ml)、N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) を順次加えて、室温で終夜攪拌した。溶媒を留去し、残さにジクロロメタンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー (メタノール: ジクロロメタン=1:19) で精製し、標題化合物 (700 mg) を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.45–2.60 (4H, br), 3.65–3.90 (6H, br), 7.21 (1H, s), 8.79 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 185 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例96] 5-[(N, N-ジメチルアミノ)メチル]チアゾール



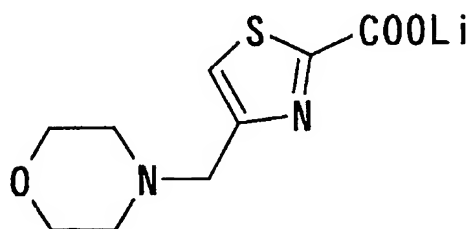
参考例95と同様の方法で、5-メチルチアゾール (5.00 g)、N-プロモコハク酸イミド (8.97 g) および α , α' -アゾビスイソブチロニトリル (414 mg) を用いて、5-(プロモメチル)チアゾールのN, N-ジメチルホルムアミド溶液を調整し、モルホリン (2.20 ml) およびトリエチルアミン (7.02 ml) と反応させて、標題化合物 (1.76 g) を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.27 (6H, s), 3.68 (2H, s),

7. 70 (1H, s), 8. 75 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 143 (M+H)⁺.

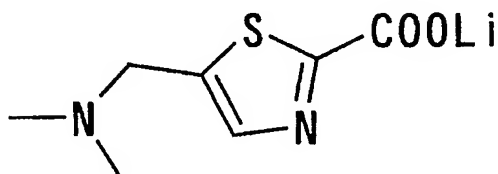
[参考例 97] 4-(モルホリノメチル)チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩



アルゴン雰囲気下、4-(モルホリノメチル)チアゾール (640mg) をジエチルエーテル (5ml) に溶解し、-78℃でn-ブチルリチウム (1.54 規定ヘキサン溶液, 2.50ml) を滴下した。この反応液を氷冷下10分間攪拌し、再び-78℃まで冷却して炭酸ガスを20分間吹き込んだのち、室温まで昇温した。反応液を減圧下濃縮し、粗製の標題化合物 (873mg) を黄色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.40 (4H, br. s), 3.50-3.70 (6H, m), 7.34 (1H, s).

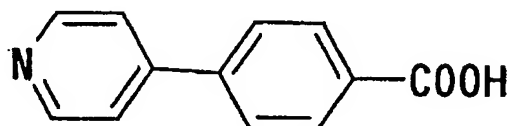
[参考例 98] 5-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩



参考例 28 と同様の方法で、5-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]チアゾール (1.81g) から、標題化合物 (2.34g) を紫色粉末として得た。¹

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.14 (6H, br. s), 3.56 (2H, br. s), 7.51 (1H, s).

[参考例99] 4-(ピリジン-4-イル)安息香酸 塩酸塩

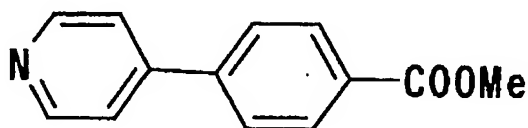


4-ブロモピリジン 塩酸塩 (11.7 g) と 4-カルボキシフェニルボロン酸 (10.0 g) をトルエン (250 ml) - 水 (250 ml) の混合溶媒に溶解し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (5.0 g) と無水炭酸ナトリウム (25.4 g) を順次加えて、120℃で19時間加熱還流した。室温まで冷却した後、酢酸 エチル エステルを加え、水で抽出し、水層に濃塩酸を加えて酸性にした。水層を酢酸 エチル エステルで洗浄した後、水層を濃縮して析出する固体をろ取し、標題化合物 (8.37 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.11 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.14 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.35 (2H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 8.97 (2H, d, $J=6.6\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 200 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[参考例100] 4-(ピリジン-4-イル)安息香酸 メチル エステル

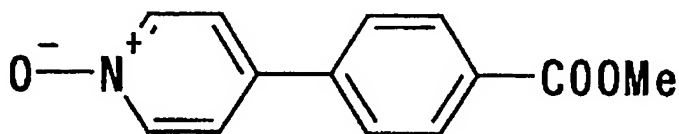


参考例99で得た化合物 (12.4 g) をメタノール (200 ml) に溶解し、室温で濃硫酸 (5 ml) を加えて3時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を留去し残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸 エチル エステルで抽

出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さにヘキサンを加えて固化し、標題化合物 (9.86 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.96 (3H, s), 7.54 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 7.71 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.16 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.71 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$).

[参考例101] 4-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]ピリジン N-オキシド

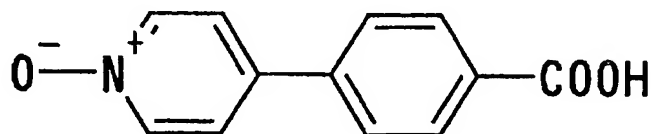


参考例100で得た化合物 (1.49 g) を塩化メチレン (30 ml) に溶解し、70% m-クロロ過安息香酸 (3.46 g) を加え、室温で1時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム水溶液を加えて分液し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (1.33 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 3.88 (3H, s), 7.86 (2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.94 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.05 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.30 (2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 230 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例102] 4-(4-カルボキシフェニル)ピリジン N-オキシド

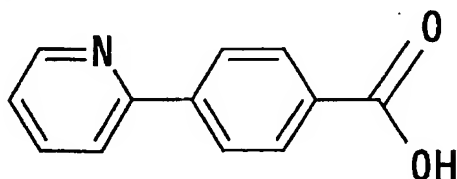


参考例101で得た化合物 (802 mg) をジオキサン (20 ml) に溶解し、

1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を加え、1 時間還流した後、室温で 2 時間攪拌した。1 規定塩酸水溶液 (5 ml) を加えて中和し、さらに水 (5 ml) を加えて、生じた沈殿をろ取し、標題化合物 (627 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 7.85 (2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.91 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.03 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.30 (2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$).

[参考例 103] 4-(2-ピリジル) 安息香酸

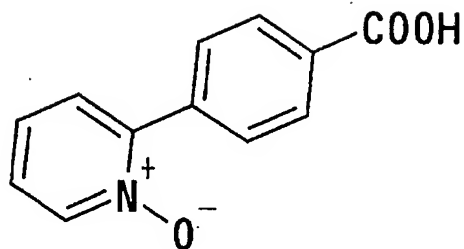


2-(p-トルイル) ピリジン (17.2 g) を水 (200 ml) に懸濁し、過マンガン酸カリウム (21.0 g) を加え、18 時加熱還流した。放冷し、不溶物をろ去したのち、ろ液にジクロロメタンを加え、水層を分離し 2 規定塩酸で酸性にした。水溶液を濃縮し、沈殿物をろ取して標題化合物 (7.07 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.60 (1H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 8.08 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.17 (2H, m), 8.21 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.78 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$).

MS (EI) m/z : 199 (M^+).

[参考例 104] 2-(4-カルボキシルフェニル) ピリジン N-オキシド

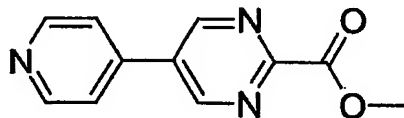


4-(2-ピリジル)安息香酸より参考例100、参考例101と同様にして合成した2-(4-エトキシカルボニルフェニル)ピリジン N-オキシド(260mg)を1,4-ジオキサン(10ml)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(2.00ml)を加え、2時間過熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残さに1規定塩酸(6ml)を加えたのち、析出した沈殿をろ取し、標題化合物(202mg)を無色非晶質固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.41-7.45 (2H, m), 7.65-7.69 (1H, m), 7.94 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.02 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.34-8.38 (1H, m), 13.09 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 216 ($M+H$) $^+$.

[参考例105] 5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-カルボン酸 メチル エステル



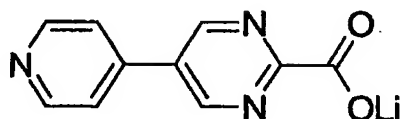
参考例99に記載した方法により、ピリジン-4-イルボロン酸と5-ブロモピリミジン-2-カルボン酸から得た化合物を、メタノールおよび塩化チオニルを用いてエステル化し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 4.12 (3H, s), 7.57 (2H, d, J

=6.1 Hz), 8.83 (2H, d, J=6.1 Hz), 9.18 (2H, s).

MS (ESI) m/z : 216 (M+H)⁺.

[参考例106] 5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-カルボン酸 リチウム塩

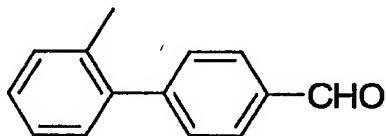


参考例54と同様の方法で参考例105で得た化合物から標題化合物を得た。†

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 7.85 (2H, d, J=6.0 Hz), 8.69 (2H, d, J=6.0 Hz), 9.12 (2H, s).

MS (ESI) m/z : 202 (M-Li+2H)⁺.

[参考例107] 2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-カルバルデヒド

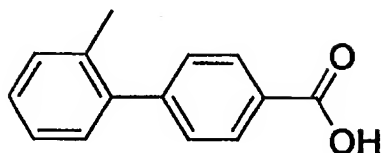


参考例99に記載した方法により、2-プロモトルエンと4-ホルミルベンゼンボロン酸から、標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.28 (3H, s), 7.20-7.33 (4H, m), 7.50 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.94 (2H, d, J=8.2 Hz), 10.07 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 197 (M+H)⁺.

[参考例108] 2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸

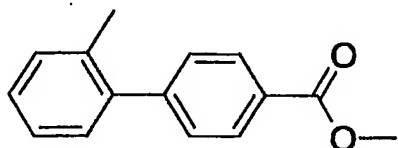


参考例107で得た化合物(1.51g)を水(100ml)に懸濁し、この懸濁液にtert-ブタノール(10ml)、2-メチル-2-ブテン(20ml)、亜塩素酸ナトリウム(3.67g)およびリン酸二水素ナトリウム二水和物(3.62g)を順次加えて室温で終夜撹拌した。反応液にジイソプロピルエーテル(200ml)を加えて分液し、有機層を3規定塩酸(50ml)で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去した。残渣をヘキサンで洗浄して標題化合物(1.43g)を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.29 (3H, s), 7.20–7.35 (4H, m), 7.65 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.18 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$).

MS (ESI) m/z : 213 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例109] 2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸
メチル エステル

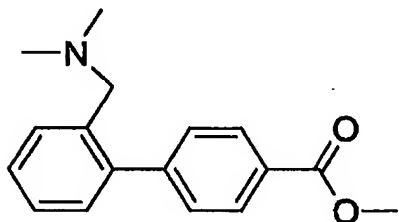


参考例108で得た化合物(1.42g)をメタノールに懸濁し、この懸濁液に塩化チオニル(1ml)を加えて2時間加熱還流した。室温まで放置した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100ml)および塩化メチレン(100ml)を加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去して標題化合物(1.51g)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.26 (3H, s), 3.94 (3H, s), 7.20–7.35 (4H, m), 7.40 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.08 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 227 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例110] 2'-[(ジメチルアミノ)メチル]-[1,1'-ピフェニル]-4-カルボン酸 メチル エステル

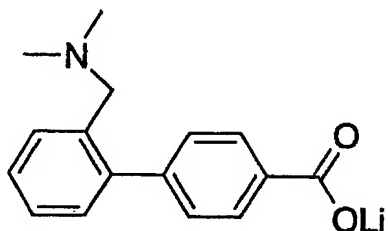


参考例109で得た化合物(663mg)を1,2-ジクロロエタン(30ml)に溶解し、この溶液にN-ブロモコハク酸イミド(521mg)および2,2'-アゾビスイソブチロニトリル(48.1mg)を加えて1時間加熱還流した。反応終了後、混合物を0度まで冷却しジメチルアミン(40%水溶液, 0.99ml)を加えて室温で3日間攪拌した。この混合物に水(100ml)および塩化メチレン(100ml)を加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(メタノール:塩化メチレン=1:25)で精製し標題化合物(607mg)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.13 (6H, s), 3.31 (2H, s), 3.95 (3H, s), 7.23 (1H, dd, $J=7.4, 1.5\text{ Hz}$), 7.31 (1H, dt, $J=1.5, 7.4\text{ Hz}$), 7.37 (1H, dt, $J=1.5, 7.4\text{ Hz}$), 7.46 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J=7.4, 1.5\text{ Hz}$), 8.07 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 270 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例 111] 2'-[(ジメチルアミノ)メチル]-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 リチウム塩

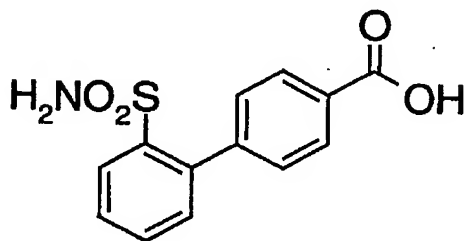


参考例 54 と同様の方法で参考例 110 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.06 (6H, s), 3.29 (2H, s), 7.20–7.38 (5H, m), 7.49 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.88 (2H, d, $J=8.0$).

MS (ESI) m/z : 256 ($M-\text{Li}+2\text{H}$) $^+$.

[参考例 112] 2'-アミノスルホニル-1, 1'-ビフェニル-4-カルボン酸

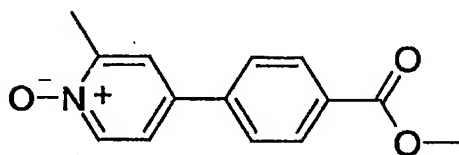


2-ブロモベンゼンスルホンアミド (800mg) と 4-カルボキシフェニル
 ボロン酸 (563mg) をトルエン (5ml) - 水 (5ml) の混合溶媒に懸
 濁した。この反応液に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (3
 92mg) と無水炭酸ナトリウム (1.08g) を順次加えて終夜加熱還流した。
 室温まで冷却した後、ジエチルエーテルと水を加えて分液し、有機層を水で 2 回
 抽出した。得られた水層を全て合わせ、この溶液に 12 規定塩酸水溶液を加えて
 酸性にした。約 20ml まで減圧下濃縮し、析出した無色粉末を濾取、減圧下乾

燥して標題化合物 (539mg) を得た。

MS (EI) m/z : 277 M^+ .

[参考例113] 4-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-2-メチル-1-ピリジン N-オキシド

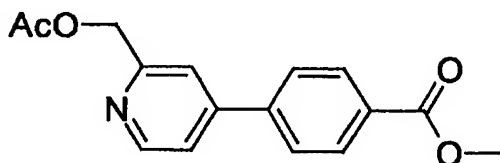


参考例101に記載されている方法で、4-(2-メチルピリジン-4-イル)安息香酸メチルエステル(特開2000-143623)から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.60 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.42 (1H, dd, $J=6.8, 2.7\text{ Hz}$), 7.53 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 7.66 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 8.14 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 8.33 (1H, d, $J=6.8\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 244 ($M+H^+$).

[参考例114] 4-{2-[(アセチルオキシ)メチル]ピリジン-4-イル}安息香酸メチルエステル

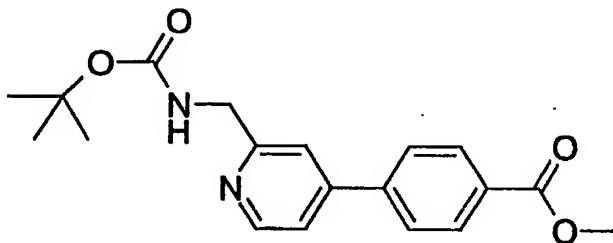


参考例113で得た化合物(980mg)の無水酢酸(25ml)溶液を130℃にて30分間攪拌した。90℃まで冷却後、メタノール(50ml)を加え1時間攪拌した。反応液に塩化メチレン(50ml)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(150ml)を加えた後、反応液が塩基性になるまで固体の炭酸水

素ナトリウムを加えた。3時間攪拌後、分液し、水層を塩化メチレン（2×50 ml）で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝40：1（10：1））を用いて精製後、さらにシリカゲルを担体とする中圧カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝2：1（1：1））を用いて精製し、標題化合物（749 mg）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 3.96 (3H, s), 5.29 (2H, s), 7.47 (1H, dd, $J=5.1, 1.7\text{ Hz}$), 7.57–7.60 (1H, m), 7.70 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.15 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.68 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$). $\text{MS (ESI)} m/z$: 286 ($\text{M}+\text{H}^+$).

〔参考例115〕 4-（2- { [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] メチル} ピリジン-4-イル) 安息香酸 メチル エステル

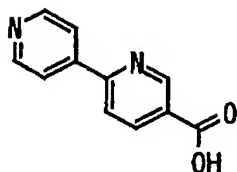


参考例114で得た化合物（532 mg）のテトラヒドロフラン（4.0 ml）溶液に水（1.0 ml）および水酸化リチウム（137 mg）を室温にて加えた。24時間攪拌後、減圧下テトラヒドロフランを留去し、水（4.0 ml）および1規定塩酸（5.65 ml）を加えた。生じた固体を濾取後、水で洗浄、乾燥し白色固体（400 mg）を得た。この固体の一部（272 mg）をテトラヒドロフラン（10 ml）に懸濁させ、メタノール（2.0 ml）およびトリメチルシリルジアゾメタン（2.0 Mヘキサン溶液, 890 (1)）を室温にて加えた。

1時間攪拌後、反応液を減圧下濃縮した。得られた固体の塩化メチレン (10 ml) 溶液に酢酸 エチル エステル (5.0 ml)、トリメチルアミン 塩酸塩 (12 mg)、塩化メタンスルホニル (140 (1)、およびトリエチルアミン (252 (1) を室温にて加えた。3時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) および塩化メチレン (20 ml) を加え分液し、水層を塩化メチレン (2×15 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた赤紫色オイル状物質のN, N-ジメチルホルムアミド (5.0 ml) 溶液にアジ化ナトリウム (155 mg) を室温にて加えた。1時間攪拌後、水 (100 ml) および塩化メチレン (30 ml) を加え分液し、水層を塩化メチレン (3×20 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ジオキサン (5.0 ml) を加え、減圧下、約5 ml まで濃縮した。得られた茶色の溶液にテトラヒドロフラン (5.0 ml)、ジ-tert-ブチルジカルボナート (400 mg)、および10%パラジウム-炭素 (100 mg) を加え、水素雰囲気下、室温にて14時間攪拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: アセトン=20:1) を用いて精製し、標題化合物 (270 mg) を淡黄色オイル状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 3.96 (3H, s), 4.52 (2H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 4.94 (0.5H, br. s), 5.59 (0.5H, br. s), 7.42 (1H, dd, $J=5.1, 1.7\text{ Hz}$), 7.51 (1H, br. s), 7.69 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.15 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.61 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$).
 $\text{MS (ESI)} m/z$: 343 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[参考例116] 6-(4-ピリジル) ニコチン酸 塩酸塩

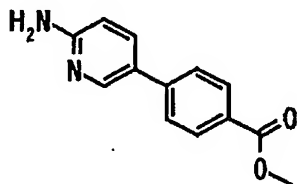


6-クロロニコチン酸 (535mg) およびジエチル (4-ピリジル) ボラン (Chem. Pharm. Bull., 33, 4755, 1985) (500mg) をテトラヒドロフラン (20ml) に溶かし、アルゴン雰囲気下、テトラブチルアンモニウムブロマイド (546mg)、水酸化カリウム (570mg)、テトラキス (トリフェニルフォスフィン) パラジウム (0) (392mg)、水 (0.5ml) を加えて6時間加熱還流した。反応液に希塩酸を加えて酸性にし、水および酢酸エチルを注いで抽出し、水層を減圧下留去した。残渣を合成吸着剤クロマトグラフィー (ダイヤイオン (登録商標) HP-20, 水~50%アセトニトリル-水) にて精製し、得られた画分に希塩酸を加えて酸性にして溶媒留去し、テトラヒドロフランを加えて析出物を濾取し、標題化合物 (269mg, 32%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.45–8.55 (2H, m), 8.65 (2H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 9.03 (2H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 9.27 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 201 ($\text{M}+\text{H}^+$)

[参考例117] 4-(2-アミノピリジン-5-イル) 安息香酸メチル



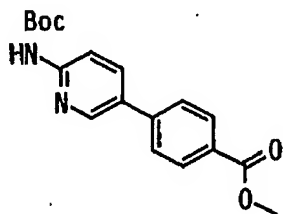
参考例99と同様の反応により5-ブロモ-2-アミノピリジン、4-カルボキシフェニルボロン酸を原料として、4-(2-アミノピリジン-5-イル) 安

息香酸を得た。得られた4-(2-アミノピリジン-5-イル)安息香酸(684mg)を室温下メタノール(50ml)に溶解させ、濃硫酸(1ml)を加えて2時間加熱還流後、炭酸水素ナトリウム水溶液で弱アルカリ性にした。水と酢酸エチルを加えて有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去した。残さにヘキサンを加えて結晶化させ、標題化合物(243mg, 23%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.94 (3H, s), 4.57 (2H, br s), 6.60 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.72 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 8.09 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.38 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z : 229 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例118] 4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピリジン-5-イル]安息香酸メチル



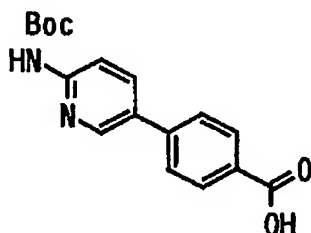
室温下、4-(2-アミノピリジン-5-イル)安息香酸メチル(200mg)をtert-ブタノール(20ml)に懸濁させ、ジ-tert-ブチルジカーボナート(286mg)を加えて24時間攪拌した。溶媒を留去した後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%メタノール-ジクロロメタン)により精製し、無色固体として標題化合物(155mg, 54%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55 (9H, s), 3.95 (3H, s), 7.63 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.92 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 8.07 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.09 (1H, br

s), 8.12 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.55 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

MS (FAB) m/z : 329 ($M+H$)⁺.

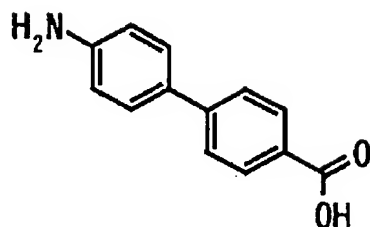
[参考例119] 4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピリジン-5-イル]安息香酸



室温下、4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピリジン-5-イル]安息香酸メチル(250mg)をテトラヒドロフラン(10ml)とメタノール(10ml)の混合溶媒に懸濁させ、1規定水酸化ナトリウム水溶液(8ml)を加えて5時間攪拌した。クエン酸水溶液を加え反応液を弱酸性にして、飽和食塩水とn-ブタノールを加え、有機層を分取して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、粗精製物として、標題化合物(120mg, 49%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.49 (9H, s), 7.83 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.91 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.02 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.13 (1H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz), 8.65 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 9.95 (1H, s), 12.99 (1H, br s).

[参考例120] 4-(4-アミノフェニル)安息香酸 塩酸塩

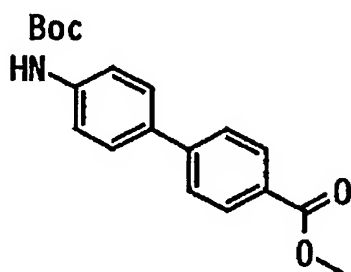


参考例 99 と同様の反応により、原料として 4-ブロモアニリン、4-カルボキシフェニルボロン酸を用いて、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.31 (2H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.75–7.85 (4H, m), 8.09 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z 228 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例 121] 4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]安息香酸メチル

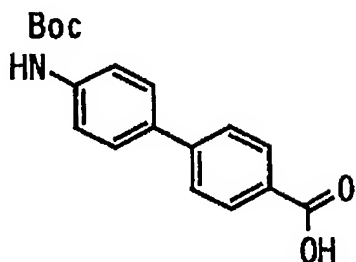


参考例 117 と参考例 118 と同様の反応により、4-(4-アミノフェニル)安息香酸塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54 (9H, s), 3.94 (3H, s), 6.56 (1H, br s), 7.46 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.63 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.08 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 328 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例122] 4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]
] 安息香酸

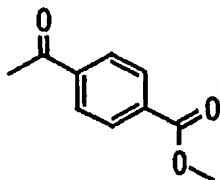


参考例119と同様の反応により、4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]安息香酸メチル(501mg)を原料として、標題化合物(426mg, 89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54 (9H, s), 6.57 (1H, brs), 7.47 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.66 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.13 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 314 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例123] 4-アセチル安息香酸メチル



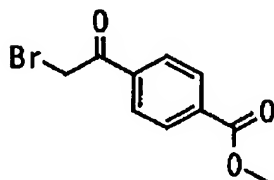
室温で4-アセチル安息香酸(3.28g)をテトラヒドロフラン(100ml)とメタノール(7ml)の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、トリメチルシリルジアゾメタン(2.0Mヘキサン溶液, 12ml)をゆっくり滴下した。室温まで昇温し30分間攪拌した後、溶媒を留去した。残さに炭酸水素ナトリウム水溶

液及びエーテルを加えて有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、ヘキサンで結晶化させ標題化合物 (2.90 g, 82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.65 (3H, s), 3.96 (3H, s), 8.01 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.13 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$) .

MS (EI) m/z : 178 M^+ .

[参考例124] 4-ブロモアセチル安息香酸メチル

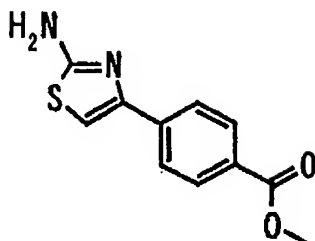


15℃で4-アセチル安息香酸メチル (2.23 g) を臭化水素酸酢酸溶液 (30%, 10 ml) に溶解させた。この反応液に、15℃を保つように臭素をゆっくり滴下した。10分間攪拌した後、反応液を4℃まで冷却しメタノール (50 ml) と水 (50 ml) の混合溶媒を加えて結晶化させ、ヘキサンで洗浄した。濾取して無色固体として標題化合物 (2.29 g, 71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.96 (3H, s), 4.47 (2H, s), 8.05 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.16 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$) .

MS (FAB) m/z : 257 [$(\text{M}+\text{H})^+$, ^{79}Br], 259 [$(\text{M}+\text{H})^+$, ^{81}Br] .

[参考例125] 4-(2-アミノチアゾール-4-イル)安息香酸メチル

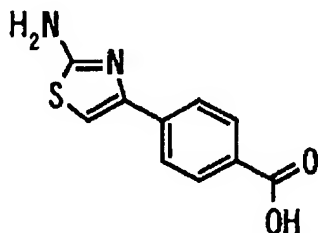


室温で、4-ブロモアセチル安息香酸メチル（1.00 g）とチオ尿素（296 mg）をイソプロパノール（100 ml）に溶解させ、15分間加熱還流した。同温攪拌下、この反応液に無水炭酸ナトリウム（206 mg）を加えて20分間加熱還流した。反応終了後、氷冷下、水（50 ml）を加えて析出してきた固体を濾取した。これを水とジクロロメタンに溶解して有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、析出してきた淡黄色固体をエーテル洗浄して標題化合物（634 mg, 70%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.93 (3H, s), 4.96 (2H, br s), 6.88 (1H, s), 7.85 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.05 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 235 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例126] 4-(2-アミノチアゾール-4-イル)安息香酸



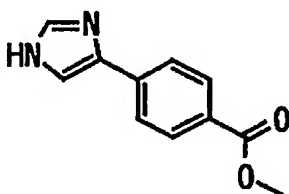
室温下、4-(2-アミノチアゾール-4-イル)安息香酸メチル（300 mg）をテトラヒドロフラン（5 ml）とメタノール（5 ml）の混合溶媒に懸濁させた。この反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液（10 ml）を加えて1時間攪拌した。さらにN,N-ジメチルホルムアミド（5 ml）を加えて6時間加

熱還流した。反応終了後溶媒を留去し、水および1規定塩酸を順次加え析出してきた淡黄色固体を濾取、淡黄色固体として標題化合物(229mg, 69%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.30 (1H, br s), 7.87 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.95–8.00 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 221 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[参考例127] 4-(イミダゾール-4-イル)安息香酸メチル

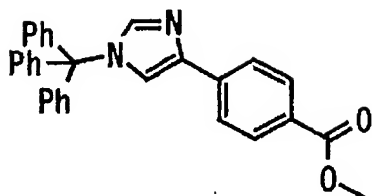


室温で、4-ブロモアセチル安息香酸メチル(2g)をホルムアミド(100ml)に溶解させ、180℃で90分間攪拌した。反応終了後、反応液を氷冷し、水と1規定塩酸に溶解して、合成吸着剤クロマトグラフィー(ダイヤイオン(登録商標)HP-20, 水~50%アセトニトリル-水)にて精製した。さらに、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%メタノール-ジクロロメタン)で精製し、淡黄色固体として標題化合物(844mg, 54%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.93 (3H, s), 7.46 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.86 (2H, m), 8.07 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z : 203 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[参考例128] 4-[1-トリフェニルメチルイミダゾール-4(5)-イル]安息香酸メチル

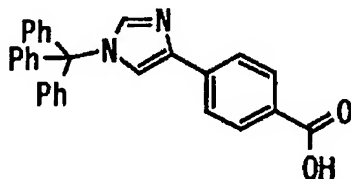


4-(イミダゾール-4-イル)安息香酸メチル(828mg)をジクロロメタン(50ml)に溶解させ、氷冷下ジイソプロピルエチルアミン(856 μ l)および塩化トリフェニルメチル(1.37g)を加え、室温にて16時間攪拌した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン)で精製し、無色ガラス状固体として標題化合物(1.08g, 59%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.90 (3H, s), 7.15–7.22 (6H, m), 7.23 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.30–7.40 (15H, m), 7.52 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.79 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.01 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 445 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例129] 4-[1-トリフェニルメチルイミダゾール-4(5)-イル]安息香酸

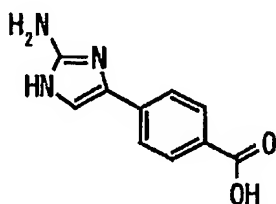


室温で、4-[1-トリフェニルメチルイミダゾール-4(5)-イル]安息香酸メチル(1.04g)をテトラヒドロフラン(10ml)とメタノール(10ml)の混合溶媒に溶解させ、3規定水酸化ナトリウム水溶液(6ml)を加

えて5時間攪拌した。テトラヒドロフランとメタノールを減圧下溶媒留去し、クエン酸水溶液を加え反応液を弱酸性にし、水とジクロロメタンを加えて有機層を分取した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し無色ガラス状固体として粗精製物の標題化合物 (1. 13 g, quant.) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7. 15–7. 22 (6H, m), 7. 23 (1H, d, $J=1. 5\text{ Hz}$), 7. 30–7. 40 (9H, m), 7. 69 (1H, d, $J=1. 5\text{ Hz}$), 7. 81 (2H, d, $J=8. 3\text{ Hz}$), 8. 10 (2H, d, $J=8. 3\text{ Hz}$).

[参考例130] 4- [2-アミノイミダゾール-4-イル] 安息香酸 塩酸塩

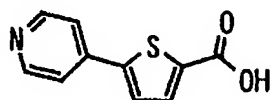


室温で4-プロモアセチル安息香酸メチル (1. 37 g) およびアセチルグアニジン (1. 62 g) をアセトニトリルに懸濁させ、16時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して水を加えて析出してきた不溶物を濾取し、エタノールで洗浄して、4- [2-アミノイミダゾール-4-イル] 安息香酸メチルを得た。これをジオキサン (10 ml) と1規定塩酸 (10 ml) の混合溶媒に溶解させ、8時間加熱還流した。溶媒を留去して残さにテトラヒドロフランを加えて固化させ、濾取して標題化合物 (500 mg, 39%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7. 55–7. 65 (3H, m), 7. 80 (2H, d, $J=8. 3\text{ Hz}$), 7. 98 (2H, d, $J=8. 3\text{ Hz}$), 12. 20–13. 30 (3H, m).

MS (FAB) m/z 204 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[参考例131] 5-(4-ピリジル)チオフエン-2-カルボン酸 塩酸塩

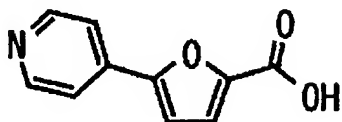


参考例116と同様の反応により、5-ブロモチオフエン-2-カルボン酸、ジエチル(4-ピリジル)ボラン(Chem. Pharm. Bull., 33, 4755, 1985)を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.87 (1H, d, $J=3.9\text{ Hz}$), 8.17 (1H, d, $J=3.9\text{ Hz}$), 8.29 (2H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 8.88 (2H, d, $J=6.8\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z 206 ($M+H$) $^+$.

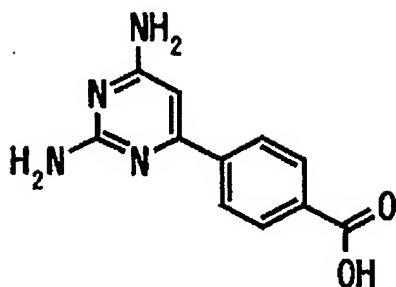
[参考例132] 5-(4-ピリジル)フラン-2-カルボン酸 塩酸塩



参考例116と同様の反応により、5-ブロモフラン-2-カルボン酸およびジエチル(4-ピリジル)ボラン(Chem. Pharm. Bull., 33, 4755, 1985)を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.49 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 7.80-7.90 (1H, m), 8.20-8.30 (2H, m), 8.85-8.95 (2H, m).

[参考例133] 4-(2,4-ジアミノ-6-ピリミジル)安息香酸 塩酸塩

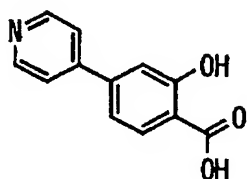


6-クロロ-2, 4-ジアミノピリミジン (434mg) をトルエン (9ml) に溶解し、4-カルボキシフェニルボロン酸 (667mg)、エタノール (2.5ml)、炭酸ナトリウム (635mg)、水 (3.0ml)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロライド (65mg) を加え、アルゴンガス雰囲気下 24 時間加熱還流した。酢酸エチルと水を加えて水層を分取し、2 規定塩酸を加え、酸性にして不溶物を濾取し、水、テトラヒドロフランで洗浄、乾燥させて標題化合物 (371mg, 54%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.43 (1H, s), 7.30–7.80 (2H, br), 7.96 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.12 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.27 (2H, br s), 12.77 (1H, br), 13.33 (1H, br).

MS (EI) m/z : 230 M^+ .

[参考例 134] 2-ヒドロキシ4-(4-ピリジル)安息香酸



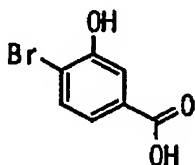
4-アミノ-2-ヒドロキシ安息香酸 (5.04g) を水 (22.5ml) および 47% 臭化水素酸水溶液 (22.5ml) に溶解した。反応液を 5℃ 以下に

保ちながら、亜硝酸ナトリウム（2.26 g）の水溶液（水15.0 ml）を滴下し、氷冷中で30分間攪拌した。この反応液を、臭化第一銅（5.63 g）を47%臭化水素酸水溶液（15 ml）に溶解した溶液中に、氷冷下徐々に加え、室温で150分間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えて抽出し、有機層を水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン～10%メタノール～ジクロロメタン）にて精製し、4-ブロモ-2-ヒドロキシ安息香酸の粗精製物（5.51 g）を得た。この粗精製物（298 mg）を用いて、参考例116と同様の反応により標題化合物（70 mg, 21%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.30–7.40 (2H, m), 7.78 (2H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 8.69 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 216 ($M+H$) $^+$.

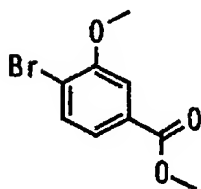
[参考例135] 4-ブロモ-3-ヒドロキシ安息香酸



3-ヒドロキシ安息香酸（5.00 g）を酢酸（24.5 ml）に懸濁させ、氷冷下臭素（1.9 ml）の酢酸溶液（酢酸5 ml）を滴下し、室温で33時間攪拌した。反応液を氷冷し、析出晶をろ取し、酢酸で洗浄して標題化合物（1.68 g, 21%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.28 (1H, dd, $J=7.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.51 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.59 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 10.54 (1H, br s), 12.84 (1H, br).

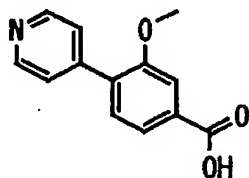
[参考例136] 4-ブロモ-3-メトキシ安息香酸メチル



参考例 123 と同様の反応により、4-ブロモ-3-ヒドロキシ安息香酸を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.92 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.51 (1H, dd, $J=8.3, 2.0\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

[参考例 137] 3-メトキシ-4-(4-ピリジル)安息香酸

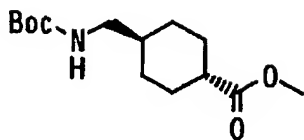


4-ブロモ-3-メトキシ安息香酸メチル、ジエチル (4-ピリジル) ボラン (Chem. Pharm. Bull., 33, 4755, 1985) を用いて参考例 165 と同様の反応を行った。得られた粗生成物を用いて参考例 166 と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.93 (3H, s), 7.65–7.75 (3H, m), 8.20 (2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 8.94 (2H, d, $J=6.3\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z : 230 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

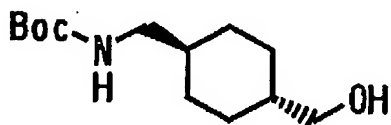
[参考例 138] N-tert-ブトキシカルボニルトラネキサム酸メチル



氷冷下、メタノール（20 ml）に塩化チオニル（1 ml）を滴下したのちトラネキサム酸（2.04 g）を加え、3時間加熱還流した。反応液を減圧留去して得られた残さをエーテル中にて粉碎して濾取し、無色結晶（2.31 g）を得た。得られた結晶（2.10 g）をジクロロメタン（40 ml）に溶解し、N-メチルモルホリン（1.2 ml）を加えた。氷冷下ジ-tert-ブチルジカーボネート（2.51 g）のジクロロメタン溶液（ジクロロメタン3 ml）を加えて、室温にて18時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈した後に水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=10：1～3：1）で精製した。さらにヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶して、無色結晶（2.09 g, 65%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90–1.10 (2H, m), 1.40–1.60 (12H, m), 1.80–1.90 (2H, m), 2.00–2.10 (2H, m), 2.24 (1H, m), 2.98 (2H, m), 3.66 (3H, s), 4.58 (1H, br).

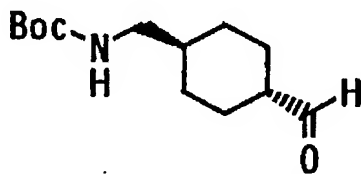
[参考例139] trans-4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキシルメタノール



N-tert-ブトキシカルボニルトラネキサム酸メチル (1.00 g) をテトラヒドロフラン (10 ml) とメタノール (2 ml) の混合溶液に溶解し、氷冷水素化ホウ素ナトリウム (0.44 g) を加えて室温にて 24 時間攪拌した。反応液を、水を加えた後に減圧濃縮し、酢酸エチルと希塩酸を加えて有機層を分取した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 回目; ジクロロメタン~ジクロロメタン: メタノール=20:1, 2 回目; ヘキサン: 酢酸エチル=3:1) で繰り返し精製して、無色結晶 (0.74 g, 82%) を得た。なお一部をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶して、無色結晶を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90–1.10 (4H, m), 1.30–1.60 (12H, m), 1.80–2.00 (4H, m), 2.98 (2H, m), 3.45 (2H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 4.59 (1H, br).

[参考例 140] trans-4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) シクロヘキサンカルボキサルデヒド



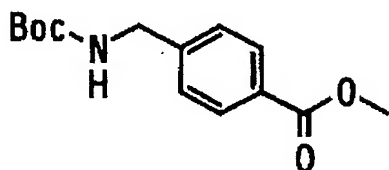
trans-4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) シクロヘキシルメタノール (0.20 g) をジクロロメタン (5 ml) に溶解し、ピリジニウムクロクロメイト (0.23 g) を加えて室温にて 3 時間攪拌後、反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=3:1) で精製して、標題化合物 (0.15 g, 76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00 (2H, m), 1.27 (2H, m), 1.40–1.60 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.88 (2H, m)

), 2.02 (2H, m), 2.18 (1H, m), 3.00 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.61 (1H, br), 9.62 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 242 ($M+H$)⁺.

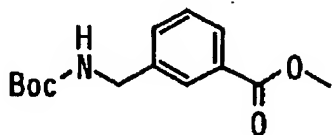
[参考例141] 4-(*N*-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)安息香酸メチル



参考例138と同様に、4-アミノメチル安息香酸を原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.47 (9H, s), 3.91 (3H, s), 4.37 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.92 (1H, br), 7.35 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.00 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

[参考例142] 3-(*N*-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)安息香酸メチル



3-メチル安息香酸メチル (1.00 g) を四塩化炭素 (10 ml) に溶解し、*N*-ブロモコハク酸イミド (1.22 g)、2,2アゾビスイソブチロニトリル (触媒量) を加えて、水銀灯照射下1時間加熱還流した。不溶物を濾去後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20:1) で精製して、無色油状物 (1.34 g) を得た。得ら

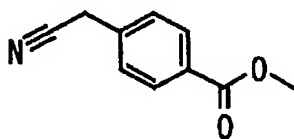
れた無色油状物 (0.62 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、アジ化ナトリウム (0.38 g) を加えて室温にて 20 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、酢酸エチルで希釈し、水洗して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さをテトラヒドロフラン (15 ml) に溶解し、トリフェニルホスフィン (0.75 g) を加えて外温約 50℃ にて 5 時間攪拌した。この反応液に約 28% アンモニア水 (7 ml) を加えてさらに 2 時間攪拌後、反応液を減圧濃縮してエーテルで抽出し、希塩酸を加えて酸性として水層を分取した。これに希水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性としてジクロロメタンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをジクロロメタン (7 ml) に溶解し、氷冷下ジ-tert-ブチル

ジカーボナート (0.45 g) を加えて室温にて 3 日間攪拌した後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1) で精製して、標題化合物 (0.29 g, 35%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 3.91 (3H, s), 4.36 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 4.97 (1H, br), 7.40 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.90–8.00 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 266 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例 143] 4-シアノメチル安息香酸メチル

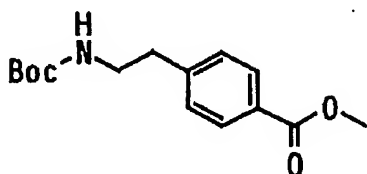


4-ヒドロキシメチル安息香酸メチル (1.00 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解して、トリエチルアミン (0.9 ml) を加えたのち、氷冷下メタンスルホニルクロライド (0.70 g) のジクロロメタン溶液 (ジクロロメタン

5 ml)を加えた。室温にて15時間攪拌後、反応液をジクロロメタンで希釈し、水洗した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残さをアセトニトリル(12 ml)に溶解し、シアン化カリウム(0.80 g)、18-クラウン-6(0.16 g)を加えて室温にて40時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、ジクロロメタンで希釈して水洗した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン)で精製し、無色結晶(0.91 g, 86%)を得た。一部をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶して、無色結晶を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.82 (2H, s), 3.93 (3H, s), 7.42 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.06 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$) .

[参考例144] 4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]安息香酸メチル

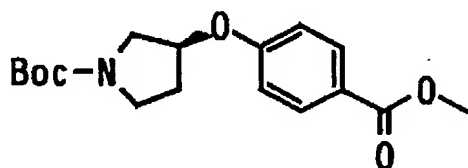


4-シアノメチル安息香酸メチル(0.20 g)をメタノール(15 ml)、クロロホルム(0.4 ml)の混合溶液に溶解し、二酸化白金(33 mg)を加えて室温にて3時間3気圧下接触還元を行った。触媒をセライト濾過により除去して溶媒を減圧留去した。得られた残さをジクロロメタン(5 ml)に懸濁させ、トリエチルアミン(160 μl)を加え、氷冷下ジ-tert-ブチルジカーボナート(0.29 g)のジクロロメタン溶液(ジクロロメタン2 ml)を加えて室温にて13時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を減圧留去した。得られた残さをシリカゲルカ

ムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１０：１～５：１）で精製して、
 標題化合物（０．２８ｇ，８８％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : １．４３（９Ｈ，ｓ），２．８６（２Ｈ，ｔ， J ＝６．８Ｈｚ），３．３９（２Ｈ，ｍ），３．９１（３Ｈ，ｓ），４．５３（１
 Ｈ，ｂｒ），７．２７（２Ｈ，ｄ， J ＝８．３Ｈｚ），７．９８（２Ｈ，ｄ， J ＝８．３Ｈｚ）。

〔参考例１４５〕 ４－[[（３Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－
 ピロリジニル] オキシ] 安息香酸メチル

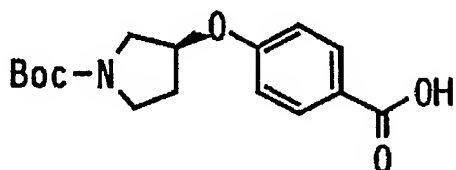


４－ヒドロキシ安息香酸メチル（１．０１ｇ）、（３Ｒ）－１－ｔｅｒｔ－ブ
 トキシカルボニル－３－ピロリジノール（１．３６ｇ）、トリフェニルホスフィ
 ン（１．７３ｇ）をテトラヒドロフラン（５０ｍｌ）に溶解した。この溶液に、
 氷冷下、４０％アゾジカルボン酸ジエチルトルエン溶液（２．８７ｍｌ）を滴下
 し、室温にて２０時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと１０％炭酸カリウム水溶
 液を加えて有機層を分取し、さらに１０％炭酸カリウム水溶液、水で洗浄し、無
 水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロ
 マトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝２：１）で精製し、標題化合物（１．
 ６０ｇ，７６％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : １．４６（９Ｈ，ｓ），２．００－２．２０（２
 Ｈ，ｍ），３．４０－３．７０（４Ｈ，ｍ），３．８９（３Ｈ，ｓ），４．９６
 （１Ｈ，ｂｒ ｓ），６．８８（２Ｈ，ｄ， J ＝８．８Ｈｚ），７．９０－８．
 ００（２Ｈ，ｍ）。

〔参考例１４６〕 ４－[[（３Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－

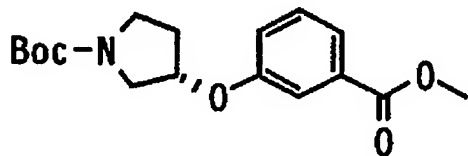
ピロリジニル] オキシ] 安息香酸



参考例119と同様の反応により、4-[[[(3S)-1-tert-butoxycarbonylpyrrolidin-3-yl]oxy]benzoic acidを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.45 and 1.47 (9H, each s), 2.10–2.20 (2H, m), 3.40–3.70 (4H, m), 5.00–5.10 (1H, m), 6.98 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.97 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$).

[参考例147] 3-[[[(3S)-1-tert-butoxycarbonylpyrrolidin-3-yl]oxy]benzoic acid

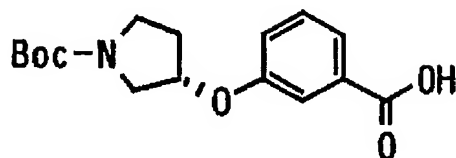


参考例145と同様に、3-ヒドロキシ安息香酸メチルを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 and 1.47 (9H, each s), 2.05–2.25 (2H, m), 3.40–3.70 (4H, m), 3.92 (3H, s), 4.96 (1H, br s), 7.07 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.30–7.40 (1H, m), 7.53 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.65 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 322 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例148] 3-[[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル] オキシ] 安息香酸

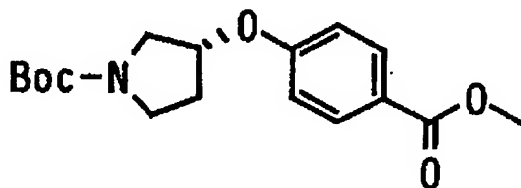


参考例119と同様に、3-[[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル] オキシ] 安息香酸メチルを原料として、標的化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.45 and 1.47 (9H, each s), 2.05–2.25 (2H, m), 3.35–3.65 (4H, m), 5.04 (1H, br s), 7.05–7.15 (1H, m), 7.30–7.40 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.62 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 308 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例149] 4-[[(3R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル] オキシ] 安息香酸メチル



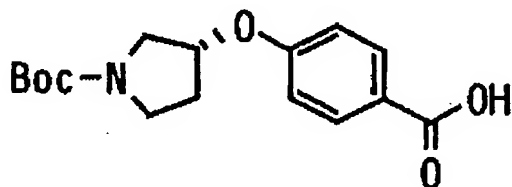
参考例145と同様に、4-ヒドロキシ安息香酸メチル、(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジノールを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.05–2.25 (2

H, m), 3.4–3.7 (4H, m), 3.89 (3H, s), 4.96 (1H, br s), 6.88 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.90–8.00 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 322 ($M+H$)⁺.

[参考例150] 4-[[(3R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル] オキシ] 安息香酸

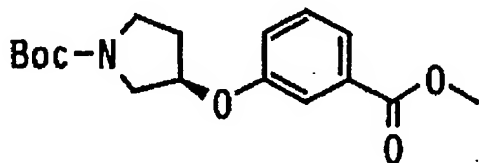


参考例119と同様に、4-[[(3R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル] オキシ] 安息香酸メチルを原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.47, 1.48 (9H, each s), 2.10–2.25 (2H, m), 3.40–3.70 (4H, m), 4.98 (1H, br s), 6.91 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.00–8.10 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 308 ($M+H$)⁺.

[参考例151] 3-[[(3R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル] オキシ] 安息香酸メチル



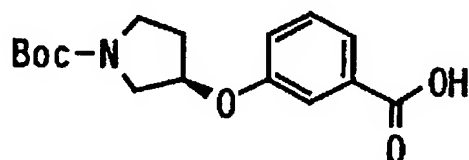
参考例145と同様に、3-ヒドロキシ安息香酸メチル、(3S)-1-tert-

tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジノールを原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.05–2.25 (2H, m), 3.40–3.70 (4H, m), 3.92 (3H, s), 4.95 (1H, br s), 7.07 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.30–7.40 (1H, m), 7.50–7.55 (1H, m), 7.60–7.70 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 322 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例152] 3-[[(3R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル] オキシ] 安息香酸

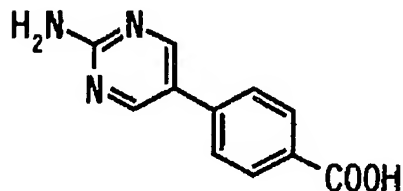


参考例119と同様に、3-[[(3R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]安息香酸メチルを原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.48 (9H, s), 2.05–2.25 (2H, m), 3.45–3.70 (4H, m), 4.97 (1H, br s), 7.10–7.15 (1H, m), 7.35–7.45 (1H, m), 7.58 (1H, s), 7.70–7.75 (1H, m).

MS (FAB) m/z 308 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例153] 4-(2-アミノ-5-ピリミジル) 安息香酸



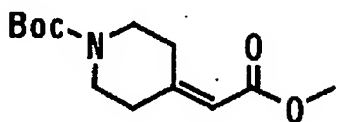
参考例99と同様の反応により、2-アミノ-5-ブロモピリミジン为原料と

して、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.81 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.00 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.84 (2H, s).

MS (FAB) m/z : 216 ($M+H$) $^+$.

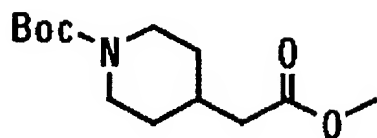
[参考例154] 1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(メトキシカルボニル)メチレン]ピペリジン



ジメチルホスホノ酢酸メチル (1.8 ml) をテトラヒドロフラン (40 ml) に溶解し、氷冷下 60% 油性水素化ナトリウム (450 mg) を加えてそのまま攪拌した。1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドン (2.0 g) のテトラヒドロフラン溶液 (テトラヒドロフラン 10 ml) を加えて室温にて 30 分間攪拌後、酢酸エチルで希釈し、2 規定塩酸を加えた。有機層を分取して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 6:1) で精製し、標題化合物 (2.35 g, 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.28 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 2.94 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 3.48 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 3.50 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 3.70 (3H, s), 5.72 (1H, s).

[参考例155] (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル) 酢酸メチル

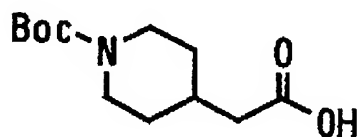


1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(メトキシカルボニル)メチレン]ピペリジン(875mg)をエタノール(10ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(約50%水分含有, 730mg)を加えて、室温にて3日間常圧接触還元を行った。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去して、標題化合物(871mg, 99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.65 (2H, m), 1.93 (1H, m), 2.25 (2H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.72 (2H, br), 3.68 (3H, s), 4.08 (2H, br).

MS (FAB) m/z : 258 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例156] (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)酢酸



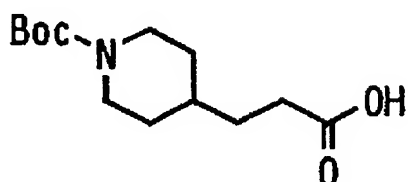
参考例119と同様に、(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)酢酸メチルを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.73 (2H, m), 1.94 (1H, m), 2.29 (2H, d, $J=6.$

8 Hz), 2.72 (2H, m), 4.10 (2H, b.r).

MS (EI) m/z : 243 M^+ .

[参考例157] 3-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル) プロピオン酸

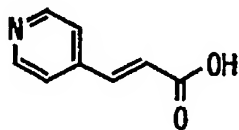


1-tert-ブトキシカルボニルイソニコチン酸エチルを原料として、水素化ジイソブチルアルミニウムを用いてアルデヒド体を得た後、参考例154、参考例155、参考例156と同様にして、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10 (2H, m), 1.41 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.60 (2H, q, $J=7.8\text{ Hz}$), 1.66 (2H, m), 2.39 (2H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 2.67 (2H, m), 4.09 (2H, b.r).

MS (FAB) m/z 258 ($M+H$) $^+$.

[参考例158] (E)-3-(4-ピリジル) アクリル酸



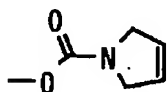
イソニコチンアルデヒドを原料として、参考例154、参考例156と同様に、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.79 (1H, d, $J=16.6\text{ Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=16.6\text{ Hz}$), 7.66 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$)

z), 8.62 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 12.72 (1H, br. s).

MS (EI) m/z : 149 M^+ .

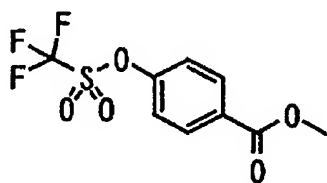
[参考例159] 1-メトキシカルボニル-3-ピロリン



3-ピロリン (1.1 ml) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下トリエチルアミン (2.6 ml)、クロロギ酸メチル (1.2 ml) を加えて、室温にて17時間攪拌した。反応液を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し、標題化合物 (0.95 g, 52%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.73 (3H, s), 4.00–4.20 (4H, m), 5.70–5.90 (2H, m).

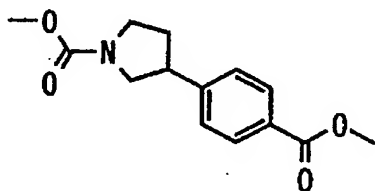
[参考例160] 4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ安息香酸メチル



4-ヒドロキシ安息香酸メチル (1.99 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下ピリジン (2.4 ml)、無水トリフルオロメタンスルホン酸 (3.0 ml) を加えた。室温で6時間攪拌後、さらにピリジン (1.5 ml)、無水トリフルオロメタンスルホン酸 (1.0 ml) を加えて5時間攪拌した。ジクロロメタン、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて有機層を分取し、10%クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧

留去して得られた残さをシルカゲルカラムカラムクロマトグラフィー（５％酢酸エチルーヘキサン）にて精製して標題化合物（３．２２ｇ，８６％）を得た。¹
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.95 (3H, s), 7.36 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.15 (2H, d, J = 8.8 Hz).
 MS (FAB) m/z 285 (M+H)⁺.

〔参考例１６１〕 ４－（１－メトキシカルボニルピロリジン－３－イル）安息香酸メチル

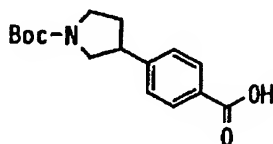


４－トリフルオロメタンスルホニルオキシ安息香酸メチル（１．０５ｇ）、１－メトキシカルボニル－３－ピロリン（１．０ｇ）、塩化リチウム（０．５１ｇ）、酢酸パラジウム（Ⅱ）（５３ｍｇ）、トリ（２－フリル）ホスフィン（１００ｍｇ）を、N,N-ジメチルホルムアミド（２５ｍｌ）に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン（２．８ｍｌ）を加え、アルゴンガス雰囲気下、９０℃で１１時間、さらに１００℃で７時間攪拌した。溶媒を減圧下留去して得られた残さに、ジクロロメタンと水を加えて有機層を分取し、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残さをシルカゲルカラムカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝９：１～５：１）で精製した。これをメタノール（３０ｍｌ）に溶解し、１０％パラジウム炭素（約５０％水分含有，１８６ｍｇ）、ギ酸アンモニウム（１９７ｍｇ）を加え、２時間加熱還流した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去した。得られた残さをシルカゲルカラムカラムクロマトグラフィー（１０％酢酸エチル－トルエン）で精製し、標題化合物（２４１ｍｇ，２５％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.95–2.10 (1H, m), 2.25–2.35 (1H, m), 3.30–3.35 (4H, m), 3.55–3.75 (1H, m), 3.72 and 3.73 (3H, each s), 3.80–3.90 (1H, m), 3.91 (3H, s), 7.30 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.00 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z 264 ($M+H$) $^+$.

[参考例162] 4-(1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル)安息香酸

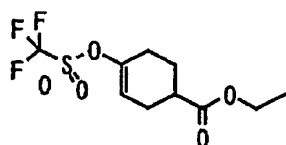


4-(1-メトキシカルボニルピロリジン-3-イル)安息香酸メチル(0.24 g)をメタノール(10 ml)に溶解し、8規定塩酸(30 ml)を加えて40時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残さをN,N-ジメチルホルムアミド(30 ml)に溶解し、2-(tert-ブトキシカルボニルオキシイミノ)-2-フェニルアセトニトリル(0.30 g)を加え、さらにジイソプロピルエチルアミン(0.40 ml)を加え、室温で15時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残さを酢酸エチル、10%クエン酸水溶液に分配し、有機層を分取後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を減圧下留去した。残さをシルカゲルカラムカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン~10%メタノール-ジクロロメタン)で精製し、標題化合物(234 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, m), 1.90–2.00 (1H, m), 2.20–2.30 (1H, m), 3.20–3.90 (5H, m), 7.20–7.30 (2H, m), 8.00–8.10 (2H, m).

MS (EI) m/z : 291 M^+ .

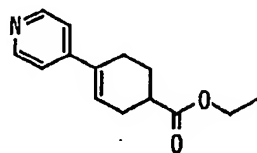
[参考例163] (1RS) - 4 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 3 - シクロヘキセンカルボン酸エチル



ジイソプロピルアミン (0.99 ml) をテトラヒドロフラン (50 ml) に溶解し、 -78°C にて *n*-ブチルリチウム (1.59 M ヘキサン溶液, 3.70 ml) を滴下した。テトラヒドロフラン (5 ml) に溶解させた 4 - オキシシクロヘキサンカルボン酸エチル (1.00 g) を滴下して 15 分間攪拌後、テトラヒドロフラン (5 ml) に溶解させた *N*-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (2.10 g) を滴下し、 0°C まで昇温させたのち 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残さを中性アルミナカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 9:1) により精製して標題化合物 (838 mg, 47%) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.88 - 1.99 (1H, m), 2.10 - 2.18 (1H, m), 2.38 - 2.50 (4H, m), 2.55 - 2.64 (1H, m), 4.16 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 5.77 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 303 ($M+H$) $^+$.

[参考例164] (1RS) - 4 - (4-ピリジル) - 3 - シクロヘキセンカルボン酸エチル

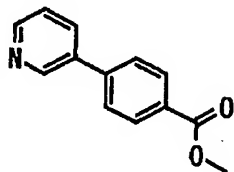


参考例 116 と同様の反応により、(1RS) - 4 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 3 - シクロヘキセンカルボン酸エチルを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.80-1.91 (1H, m), 2.19-2.25 (1H, m), 2.40-2.57 (4H, m), 2.59-2.67 (1H, m), 4.17 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 6.36 (1H, br s), 7.26 (2H, dd, $J=4.9, 1.5\text{ Hz}$), 8.53 (2H, dd, $J=4.9, 1.5\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 232 ($M+H$) $^+$.

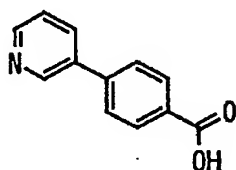
[参考例 165] 4 - (3 - ピリジル) 安息香酸メチル



4 - ブロモ安息香酸メチル (5.04 g) およびジエチルー 3 - ピリジルボラン (Chem. Pharm. Bull., 33, 4755, 1985) (2.30 g) をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶かし、アルゴン雰囲気下、テトラチルアンモニウムプロマイド (2.51 g)、水酸化カリウム (2.63 g)、テトラキス (トリフェニルフォスフィン) パラジウム (0) (1.8 g)、水 (1 ml) を加えて 2 時間加熱還流した。反応液を氷冷したのち、塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルを加えて、有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製した。溶媒を留去し、残さにメタノールおよびエタノール性 1 規定塩酸を加えて再び溶媒を留去し、テトラヒドロフランを加えて、析出してきた固体を濾取、乾燥して無色固体として標題化合物 (1.76 g, 45%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.91 (3H, s), 8.0–8.1 (3H, m), 8.1–8.15 (2H, m), 8.75–8.85 (1H, m), 8.85–8.95 (1H, m), 9.25–9.3 (1H, m).

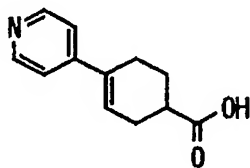
[参考例166] 4-(3-ピリジル)安息香酸 塩酸塩



室温下、4-(3-ピリジル)安息香酸メチル(1.76 g)を1規定塩酸(50 ml)とジオキサン(50 ml)の混合溶媒に溶解させ、4時間加熱還流後、溶媒を減圧留去した。残さにテトラヒドロフランを加えて洗浄し、無色固体として標題化合物(1.55 g, 93%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.95–8.0 (3H, m), 8.10 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.65–8.75 (1H, m), 8.8–8.9 (1H, m), 9.22 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$).

[参考例167] (1RS)-4-(4-ピリジル)-3-シクロヘキセンカルボン酸



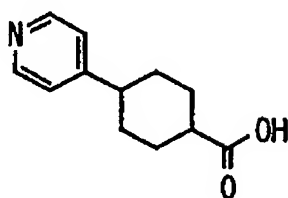
参考例166と同様に、(1RS)-4-(4-ピリジル)-3-シクロヘキセンカルボン酸エチルを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.70–1.82 (1H, m), 2.10–2.19 (1H, m), 2.42–2.65 (5H, m), 6.99 (1H, br s), 8.02 (2H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 8.80 (2H, d, J

= 6.8 Hz).

MS (FAB) m/z : 204 (M+H)⁺.

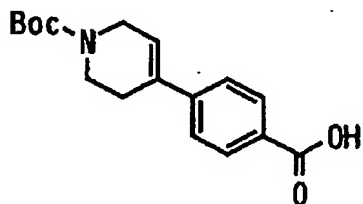
[参考例168] *cis*-, *trans*-4-(4-ピリジル)シクロヘキサンカルボン酸



参考例155と同様に、(1*RS*)-4-(4-ピリジル)-3-シクロヘキセンカルボン酸を原料として、標題化合物を得た。

MS (FAB) m/z : 206 (M+H)⁺.

[参考例169] 4-(1-*tert*-ブトキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)安息香酸



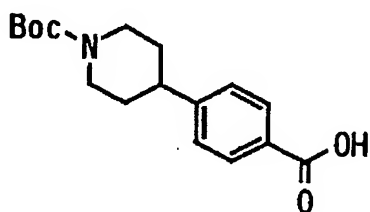
4-(1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (Synthesis, 993, 1991) (3.59 g) を1,2-ジメトキシエタン (30 ml) に溶解し、4-カルボキシフェニルホウ酸 (3.60 g)、塩化リチウム (1.38 g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.62 g)、炭酸ナトリウム水溶液 (2M, 16.3 ml) を加え、アルゴンガス雰囲気下、2時間加熱還流させた。反応液に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナト

リウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン～ジクロロメタン：メタノール＝１００：１）により精製し、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒（ヘキサン：酢酸エチル＝５：１）中粉碎洗浄して、標題化合物（４６２ｍｇ，１４％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : １．５０ (９Ｈ, s), ２．５６ (２Ｈ, br s), ３．６６ (２Ｈ, m), ４．１２ (２Ｈ, br s), ６．１９ (１Ｈ, br s), ７．４７ (２Ｈ, d, $J=8.3\text{ Hz}$), ８．０７ (２Ｈ, d, $J=8.3\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : ３０４ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例１７０] ４－（１－tert-ブトキシカルボニルピペリジン-４-イル）安息香酸

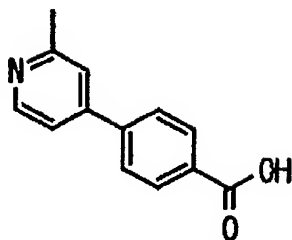


参考例１５５と同様に、４－（１－tert-ブトキシカルボニル-１，２，３，６-テトラヒドロピリジン-４-イル）安息香酸を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : １．４８ (９Ｈ, s), １．６０－１．７１ (２Ｈ, m), １．８０－１．８９ (２Ｈ, m), ２．６９－２．９０ (３Ｈ, m), ４．２０－４．３５ (２Ｈ, m), ７．３１ (２Ｈ, d, $J=8.3\text{ Hz}$), ８．０５ (２Ｈ, d, $J=8.3\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : ３０６ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例１７１] ４－（２-メチル-４-ピリジル）安息香酸 塩酸塩

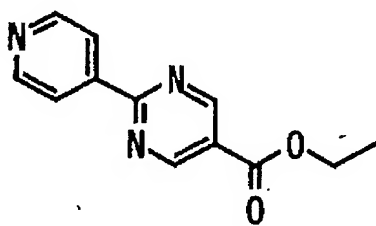


参考例 99 と同様の反応により、4-ブロモ-2-メチルピリジンを原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.81 (3H, s), 8.10–8.16 (4H, m), 8.23 (1H, dd, $J=6.4, 1.5\text{ Hz}$), 8.36 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 8.85 (1H, d, $J=6.4\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 214 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例 172] エチル 2-(4-ピリジル)-5-ピリミジンカルボン酸

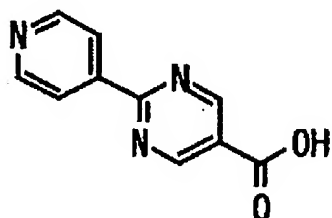


室温でナトリウムエトキシド (590 mg) を無水エタノール (50 ml) に溶解させ、4-アミジノピリジン 塩酸塩 (1.31 g) を加え、エチル 2,2-ジホルミル酢酸 (1.20 g) の無水エタノール溶液 (エタノール 50 ml) を滴下した後に 6 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残さにジクロロメタンと水を加え、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した後、残さをエタノール中結晶化させ、標題化合物 (279 mg, 15%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.46 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.48 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 8.35 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 8.82 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 9.38 (2H, s).

MS (FAB) m/z : 230 ($M+H$) $^+$.

[参考例173] 2-(4-ピリジル)-5-ピリミジンカルボン酸

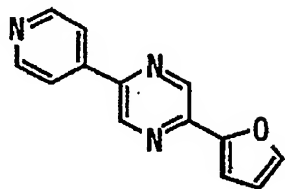


参考例119と同様の反応により、エチル2-(4-ピリジル)-5-ピリミジンカルボン酸を原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.32 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 8.82 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 9.38 (2H, s).

MS (FAB) m/z : 201 ($M+H$) $^+$.

[参考例174] 2-(フラン-2-イル)-5-(ピリジン-4-イル)ピラジン



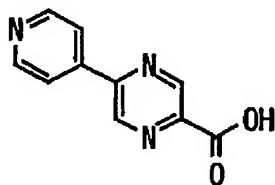
室温で、2-クロロ-5-(フラン-2-イル)ピラジン (N. Sato, J. Heterocyclic Chem., 19, 407 (1982)). (1.00 g) と (ピリジン-4-イル) ボロン酸 (1.09 g) をジメトキシエタン (50 ml) とメタノール (50 ml) の混合溶媒に懸濁させ、この反応液にテトラ

キス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（640mg）とフッ化セシウム（5.55g）を順次加えて16時間加熱還流した。冷却後濃縮し、ジクロロメタンと水を加えて有機層を分取した。無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、活性炭で処理し、セライト濾過した後、約5mlまで濃縮し、石油エーテル（50ml）を加えて析出してきた黄色結晶性粉末を濾取、乾燥して標題化合物（716mg, 58%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.62 (1H, dd, $J=3.4, 2.0\text{ Hz}$), 7.23 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.94 (2H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 8.77 (2H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 9.03 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 9.07 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 224 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[参考例175] 5-（ピリジン-4-イル）ピラジン-2-カルボン酸

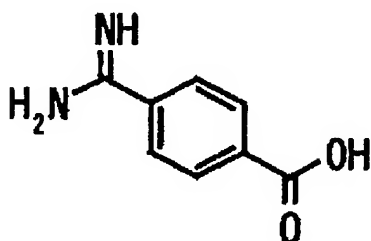


室温で、過マンガン酸カリウム（700mg）、塩化トリオクチルメチルアンモニウム（1滴）を水（20ml）とベンゼン（20ml）の混合溶媒に溶解させ、2-（フラン-2-イル）-5-（ピリジン-4-イル）ピラジン（700mg）を少しずつ加えて室温で17時間攪拌した。エタノールを加えて過剰の過マンガン酸カリウムを分解した後溶媒を留去し、得られた残さに水（100ml）を加えてセライト濾過し、濾液に1規定塩酸を加えてpH6にした。無色結晶が析出するまで溶媒を留去し、無色結晶を濾取乾燥して標題化合物（491mg, 79%）を得た。

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$ with one drop of TFA) δ
: 8.61 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 9.04 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 9.37 (1H, s), 9.66 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 202 ($M+H$) $^+$.

[参考例176] 4-アミジノ安息香酸

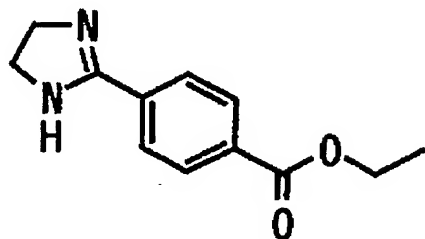


塩酸塩 4-シアノ安息香酸 (10 g) をエタノール (250 ml) に懸濁させ、氷冷下、塩酸ガスを4時間導入し、室温まで昇温し密栓して18時間放置した。減圧下で濃縮乾固し、得られた残さを再びエタノール (250 ml) に懸濁させ、氷冷下アンモニアガスを4時間導入して飽和させた。室温まで昇温した後、密栓して3日間放置した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに希塩酸を加えて酸性にして再び濃縮し、合成吸着剤クロマトグラフィー (ダイヤイオン (登録商標) HP-20, 水~20%アセトニトリル-水) にて精製した。得られた粗精製物を20%メタノール-ジクロロメタンに溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (20%メタノール-ジクロロメタン) で精製し、得られた画分にエタノール性塩酸を加えて濃縮し、無色結晶性粉末を濾取乾燥して粗精製物の4-アミジノ安息香酸エチル エステル 塩酸塩 (5.25 g) を得た。4-アミジノ安息香酸エチル エステル 塩酸塩 (3.00 g) を室温で1規定塩酸 (100 ml) に溶解させ、2時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、析出してきた無色結晶性粉末を濾取し少量のテトラヒドロフランで洗浄して標題化合物 (2.69 g, 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.91 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.12 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 9.21 (2H, br s), 9.49 (2H, br s), 13.50 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 165 ($M+H$) $^+$

[参考例177] 4-(4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イル)安息香酸エチル エステル

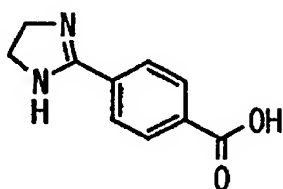


4-シアノ安息香酸 塩酸塩 (5.00 g) をエタノール (250 ml) に懸濁させ、氷冷下、塩酸ガスを4時間吹き込んだ後、室温まで昇温し密栓して18時間放置した。減圧下で濃縮乾固し、得られた残さにジエチルエーテルを加えて無色結晶を濾取乾燥して4-[1-(エトキシ)イミノメチル]安息香酸エチル エステル 塩酸塩 (5.80 g, 66%) を得た。4-[1-(エトキシ)イミノメチル]安息香酸エチル エステル 塩酸塩 (2.00 g) をエタノール (30 ml) に溶解し、氷冷下エチレンジアミン (0.52 ml) を加えて室温まで昇温した後、一晚攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに希塩酸を加えて酸性にして再び濃縮し、合成吸着剤クロマトグラフィー (ダイヤイオン (登録商標) HP-20, 水~50%アセトニトリル-水) にて精製した。得られた画分にエタノール性塩酸を加えて濃縮し、テトラヒドロフランを加えて析出してきた無色結晶性粉末を濾取乾燥して標題化合物 (1.63 g, 19%) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.35 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.02 (4H, s), 4.37 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 8.17 (2H,

d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.21 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 11.08 (2H, br s).

MS (FAB) m/z : 219 ($M+H$)⁺

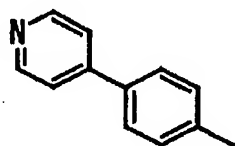
[参考例178] 4-(4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イル)安息香酸 塩
酸塩



参考例166と同様に、4-(4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イル)安息香酸エチル エステルを原料として標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 4.03 (4H, s), 8.15 (4H, s), 10.99 (2H, br s).

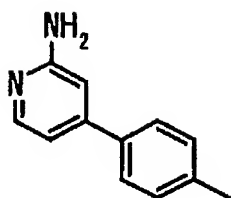
[参考例179] 4-(4-メチルフェニル)ピリジン



参考例99と同様の反応により、標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.42 (3H, s), 7.30 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.51 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 7.55 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.64 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$).

[参考例180] 2-アミノ-4-(4-メチルフェニル)ピリジン

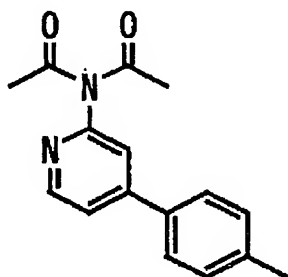


アルゴン下、4-(4-メチルフェニル)ピリジン (2.74 g) をN, N-ジメチルアニリン (10 ml) に溶解し、室温でナトリウムアミド (1.40 g) を加えた。110℃で2日間攪拌したのち室温まで冷却し、水を加えて析出してきた茶色粉末を濾取した。このものをさらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:トルエン=1:1) で精製した。得られた画分を濃縮した後、ヘキサンを加えて析出した粉末を濾取乾燥して標題化合物 (1.40 g, 47%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.40 (3H, s), 4.45 (2H, br s), 6.69 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 6.88 (1H, dd, $J=5.4, 1.5\text{ Hz}$), 7.26 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.49 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=5.4\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 185 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[参考例181] 2-ジアセチルアミノ-4-(4-メチルフェニル)ピリジン



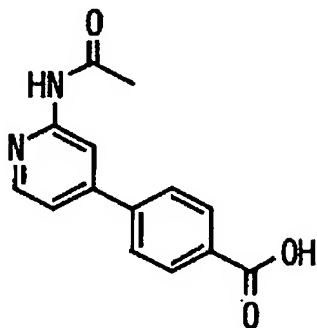
2-アミノ-4-(4-メチルフェニル)ピリジン (1.27 g) をジクロロメタン (50 ml) に溶解し、氷冷下、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (

1. 80ml) および塩化アセチル (735 μ l) を順次滴下した。室温まで昇温し、再びN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.90ml) および塩化アセチル (800 μ l) を加えて18時間攪拌した。メタノールを加えたのち、溶媒を減圧留去して得られた残さに希塩酸と酢酸エチルを加えて有機層分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濾液を濃縮した。残さをメタノールに溶解し、水を加えて析出してきた結晶を濾取乾燥して標題化合物 (1.39g, 75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.33 (6H, s), 2.42 (3H, s), 7.31 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.53–7.59 (3H, m), 8.61 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z : 269 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[参考例182] 4-(2-アセチルアミノピリジン-4-イル) 安息香酸



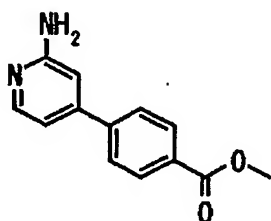
水 (4ml) に無水硫酸マグネシウム (161mg) を溶解し、2-ジアセチルアミノ-4-(4-メチルフェニル) ピリジン (108mg) を懸濁させ、過マンガン酸カリウム (223mg) を加えて2時間加熱還流した。二酸化マンガンを濾去後、濾液に希塩酸とジクロロメタンを加えて水層を分取し、20ml 位まで濃縮して析出してきた結晶を濾取乾燥して標題化合物 (64mg, 62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.19 (3H, s), 7.58 (1H, d,

$J=5.9\text{ Hz}$), 7.87 (2H , d , $J=8.3\text{ Hz}$), 8.04 (1H , s), 8.11 (2H , d , $J=8.3\text{ Hz}$), 8.33 (1H , s), 8.43 (1H , d , $J=5.9\text{ Hz}$), 11.23 (1H , $br\ s$).

MS (FAB) m/z : 257 ($M+H$)⁺

[参考例183] 4-(2-アミノピリジン-4-イル)安息香酸メチル エステル

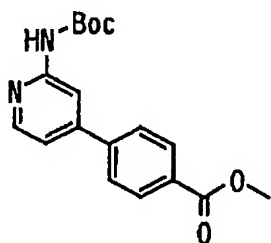


参考例117と同様の反応により、4-(2-アセチルアミノピリジン-4-イル)安息香酸を原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.95 (3H , s), 4.53 (2H , $br\ s$), 6.72 (1H , d , $J=1.5\text{ Hz}$), 6.90 (1H , dd , $J=5.4, 1.5\text{ Hz}$), 7.65 (2H , d , $J=8.3\text{ Hz}$), 8.12 (2H , d , $J=8.3\text{ Hz}$), 8.16 (1H , d , $J=5.4\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 229 ($M+H$)⁺

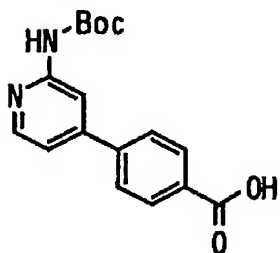
[参考例184] 4-[2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピリジン-4-イル]安息香酸メチル エステル



参考例118と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.50 (9H, s), 3.89 (3H, s), 7.38 (1H, dd, $J=5.4, 1.5\text{Hz}$), 7.86 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.10 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.14 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 9.89 (1H, br s).

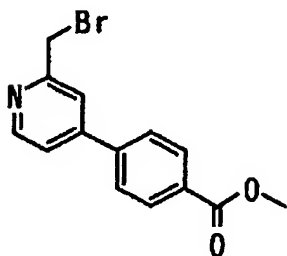
[参考例185] 4-[2-(*N*-tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピリジン-4-イル]安息香酸



参考例119と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.49 (9H, s), 7.38 (1H, d, $J=5.4, 1.0\text{Hz}$), 7.83 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.07 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.12 (1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 8.33 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 9.93 (1H, br s), 13.07 (1H, br s).

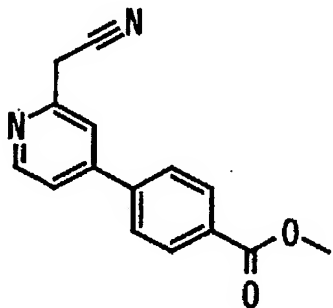
[参考例186] 4-(2-ブロモメチルピリジン-4-イル)安息香酸メチルエステル



4-(2-メチルピリジン-4-イル)安息香酸メチル エステル 塩酸塩 (100mg) を四塩化炭素と炭酸水素ナトリウム水溶液の混合溶液に溶解し、有機層を分取して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物を濾去後、濾液にN-ブロモコハク酸イミド (68mg)、2,2アゾイソブチロニトリル (6mg) を加えて1時間加熱還流した。ジクロロメタンで希釈し、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製して標題化合物 (41mg, 35%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.96 (3H, s), 4.63 (2H, s), 7.46 (1H, dd, $J=4.9, 1.5\text{Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.71 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.16 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.69 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$).

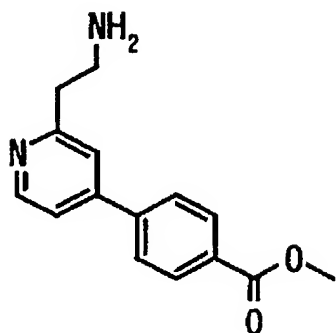
[参考例187] 4-(2-シアノメチルピリジン-4-イル)安息香酸メチル エステル



参考例143と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.97 (3H, s), 4.03 (2H, s), 7.51 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 7.67 (1H, s), 7.71 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.17 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.67 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$).

[参考例 188] 4-[2-(2-アミノエチル)ピリジン-4-イル]安息香酸メチル エステル 2塩酸塩

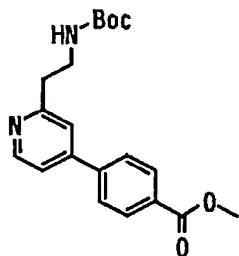


4-(2-シアノメチルピリジン-4-イル)安息香酸メチル エステル (190 mg) をメタノール (5 ml) に溶解し、10%パラジウム-炭素 (190 mg)、濃塩酸 (5 滴) を加えて室温にて24時間常圧接触還元を行った。触媒を濾去後濾液を減圧濃縮し、酢酸エチルを加えて析出した淡黄色結晶を濾取、乾燥して標題化合物 (141 mg, 57%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.21-3.39 (4H, m), 3.90 (3H, s), 7.90-8.18 (8H, m), 8.76 (1H, d, $J=5.4\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 257 ($M+H$) $^+$.

[参考例 189] 4-[2-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]ピリジン-4-イル]安息香酸メチル エステル

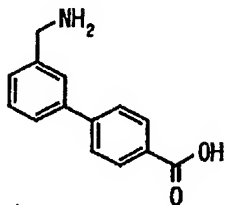


参考例 118 と同様に、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 3.07 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.60 (2H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 3.96 (3H, s), 5.14 (1H, br s), 7.39 (1H, dd, $J=5.4$ and 1.5Hz), 7.41 (1H, br s), 7.70 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.15 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.62 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z : 357 ($M+H$)⁺.

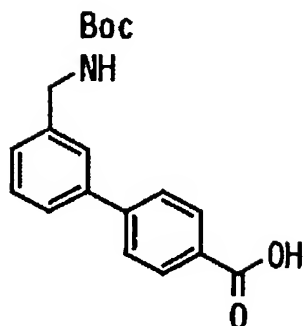
[参考例 190] 4-[3-(アミノメチル)フェニル]安息香酸 塩酸塩



参考例 99 と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.11 (2H, s), 7.49-7.58 (2H, m), 7.76 (1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 7.83 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.92 (1H, br s), 8.05 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$).

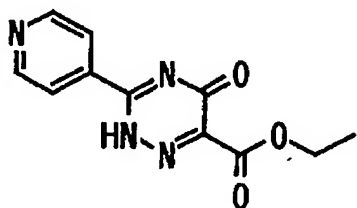
[参考例 191] 4-[3-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]フェニル]安息香酸



参考例 118 と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 4.41 (2H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 4.94 (1H, br s), 7.28–7.37 (1H, m), 7.44 (1H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.50–7.60 (2H, m), 7.68 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.10–8.23 (2H, m).

[参考例 192] 2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-3-(ピリジン-4-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-カルボン酸エチル エステル

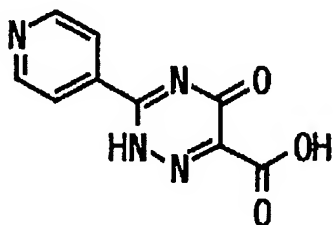


4-ピリジンカルボキシアミドラゾン (1.48 g) をエタノール (20 ml) に溶解し、ケトマロン酸ジエチルエステル (1.65 ml) を室温にて滴下後 13 時間攪拌した。さらに 4 時間加熱還流後、室温まで冷却して析出した黄色の結晶を濾取、乾燥して標題化合物 (1.50 g, 56%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.31 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.36 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.98 (2H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 8.86 (2H, d, $J=6.3\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 247 (M+H)⁺.

[参考例193] 2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-3-(ピリジン-4-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-カルボン酸

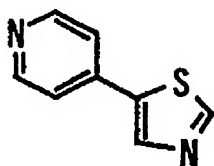


参考例119と同様に、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆ (トリフルオロ酢酸少量含有)) δ : 8.31 (2H, d, J=6.4 Hz), 8.86 (2H, d, J=6.4 Hz).

MS (FAB) m/z : 218 (M+H)⁺.

[参考例194] 5-(ピリジン-4-イル)チアゾール



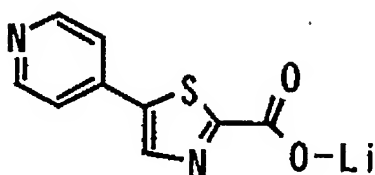
4-ブロモピリジン 塩酸塩 (389mg) を3M炭酸カリウム水溶液に懸濁させ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、溶媒を減圧下留去した。残さをベンゼン (20ml) に溶解させ、5-トリメチルスタニルチアゾール (496mg) (Synthesis, 1986, 757) とテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (116mg) を加え、アルゴン気流下で48時間過熱還流させた。反応液を減圧下濃縮させ、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) により精製し、標題化合物 (293mg) を淡黄色油状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.47 (2H, dd, J=4.9, 2.0 Hz

), 8.27 (1H, s,), 8.65 (2H, dd, $J=4.9, 2.0$ Hz), 8.89 (1H, s).

MS (FAB) m/z 163 ($M+H$)⁺.

[参考例195] 5-(ピリジン-4-イル)チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩

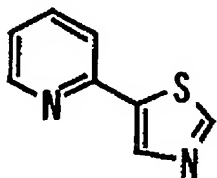


5-(ピリジン-4-イル)チアゾール (290 mg) をジエチルエーテル (20 ml) に溶解させ、-78℃でn-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液 (1.54 M, 1.20 ml) を滴下し10分攪拌させた。反応液に-78℃で炭酸ガスを15分吹き込んだのち、室温まで昇温させた。反応液を減圧下濃縮し標題化合物 (409 mg) を淡褐色泡状固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 7.66 (2H, d, $J=5.4$ Hz), 8.37 (1H, s), 8.59 (2H, d, $J=5.4$ Hz).

MS (FD) m/z : 213 ($M+Li+H$)⁺.

[参考例196] 5-(ピリジン-2-イル)チアゾール



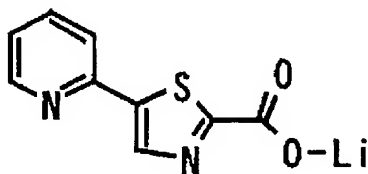
参考例194と同様に標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.22 (1H, t, $J=5.9$ Hz), 7.6

7-7.78 (3H, m), 8.34 (1H, s), 8.60 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.84 (1H, s).

MS (FAB) m/z 163 (M+H)⁺.

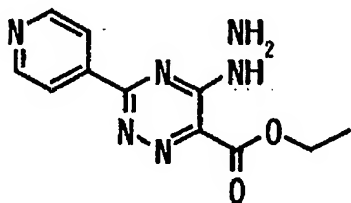
[参考例197] 5-(ピリジン-2-イル)チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩



参考例195と同様に標題化合物を合成した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.31 (1H, m), 7.85 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.94 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.36 (1H, s), 8.56 (1H, d, J=4.4 Hz).

[参考例198] エチル 5-ヒドラジノ-3-(ピリジン-4-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキシレート

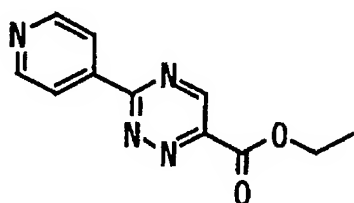


室温で、オキシ塩化リン (3ml) にエチル 2,5-ジヒドロ-5-オキソ-3-(ピリジン-4-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキシレート (246mg) を一度に加えて、5分間攪拌した後、90℃まで昇温し6時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、得られた残さに氷水および炭酸水素ナトリウム水溶液、ジエチルエーテルを順次加えて分配した。油層を無水硫酸マグネシ

ウムで乾燥し、乾燥剤を濾過で除去した。得られた濾液にジオキサン (50 ml) を加えて 0℃まで冷却し、ヒドラジン-水和物 (146 μ l) を加えて 1 分間攪拌した。溶媒を留去し、残さに水を加えて析出した淡黄色粉末を濾取、乾燥して標題化合物 (52 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.36 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.41 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 5.32 (2H, br), 8.35 (2H, br s), 8.81 (2H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 9.61 (1H, br).
MS (FAB) m/z : 261 ($M+H$) $^+$.

[参考例 199] エチル 3-(ピリジン-4-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキシレート

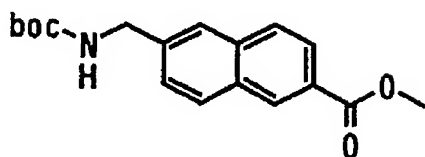


エチル 5-ヒドラジノ-3-(ピリジン-4-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキシレート (50 mg) をエタノール (5 ml) に懸濁させ、酸化水銀 (II) (98 mg) を加えて 9 時間加熱還流した。反応終了後、不溶物をセライト濾過で除去し、濾液を濃縮して酢酸エチルと水で分配した。油層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾液を濃縮して粗精製物の標題化合物 (23 mg, 淡黄色粉末) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.52 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.61 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 8.45 (2H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 8.89 (2H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 9.33 (1H, s).
MS (FAB) m/z : 231 ($M+H$) $^+$.

[参考例 200] 2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-6

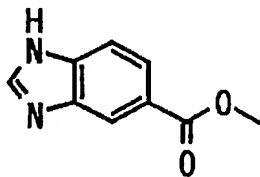
ーメトキシカルボニルナフタレン



2, 6-ナフタレンジカルボン酸ジメチル (2.00 g) をテトラヒドロフラン (40 ml) とメタノール (8 ml) の混合溶媒に懸濁させ、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (0.98 g) を加えて室温にて21時間攪拌した。反応液に水を加えて減圧濃縮し、酢酸エチルと希塩酸を加えて有機層を分取した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲル (13 g) に吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル＝3：1) で精製して無色結晶 (1.23 g, 70%) を得、参考例33と同様な方法でメシル化後、参考例314と同様な方法により、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 3.98 (3H, s), 4.50 (2H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 4.99 (1H, br), 7.47 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.75 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.58 (1H, s).

[参考例201] 5-ベンツイミダゾールカルボン酸メチル

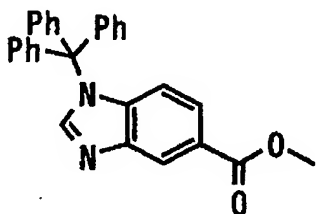


塩酸塩氷冷下メタノール (50 ml) に塩化チオニル (2.30 ml) を滴下したのち5-ベンツイミダゾールカルボン酸 (5.00 g) を加え、5時間加熱還流した。反応液を減圧留去して得られた残さをエーテル中にて粉碎して濾取し、

無色結晶 (6.36 g, 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.93 (3H, s), 7.96 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.12 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.40 (1H, s), 9.66 (1H, s).

[参考例202] N-トリフェニルメチル-5-ベンツイミダゾールカルボン酸メチル

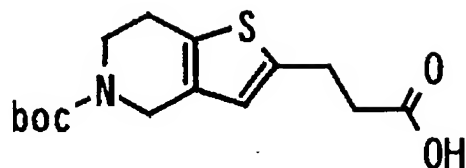


5-ベンツイミダゾールカルボン酸メチル 塩酸塩 (1.00 g) をジクロロメタン (15 ml) に懸濁させ、トリエチルアミン (1.50 ml)、塩化トリフェニルメチル (1.50 g) を加えて室温にて3時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 2:1) で精製して黄色固体として標題化合物 (2.10 g, quant.) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.75 (2H, s), 3.89 (1H, s), 6.49 (1/3H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.1–7.4 (16H, m), 7.61 (1/3H, dd, $J=8.8, 1.5\text{ Hz}$), 7.78 (2/3H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.87 (2/3H, dd, $J=8.8, 1.5\text{ Hz}$), 7.96 (1/3H, s), 8.02 (2/3H, s).

MS (FAB) m/z : 419 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例203] 3-(5-tert-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ [3,2-c] ピリジン-2-イル) プロピオン酸



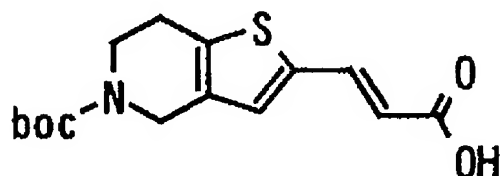
氷冷下テトラヒドロフラン（10ml）に水素化ナトリウム（油性約60%，126mg）を加え5分間攪拌したのち、ジエチルホスホノ酢酸エチル（0.42ml）を滴下して氷冷下30分間攪拌した。5-tert-ブトキシカルボニル-2-ホルミル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン（WO94/21599）（360mg）のテトラヒドロフラン溶液（テトラヒドロフラン10ml）を滴下し、氷冷下1時間攪拌後、反応液を減圧濃縮して酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=5：1）で精製し、黄色油状物（515mg, quant.）を得た。この油状物（1.38g, 4.09mmol）をメタノール（40ml）に溶解させ、10%パラジウム炭素（0.20g）を加えて1時間常圧下接触還元を行い、触媒を濾去後、濾液を減圧濃縮して淡黄色油状物（1.41g, quant.）を得た。この油状物（1.38g, 4.07mmol）をテトラヒドロフラン（15ml）に溶解させ、エタノール（10ml）、1規定水酸化ナトリウム水溶液（8ml）を加えて30分間加熱還流した。反応液に1規定塩酸と酢酸エチルを加えて有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して標題化合物（1.28g, quant.）を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 2.70 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.76 (2H, br s), 3.09 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.70 (2H, s), 4.40 (2H, s), 6.51 (1H, s)

).

MS (FD) m/z : 311 M^+ .

[参考例204] (E)-3-(5-tert-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)アクリル酸

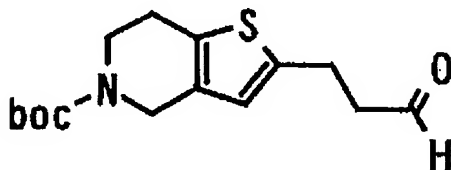


参考例203に示した反応において、接触還元を実施せずに加水分解反応を行い、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.85 (2H, br s), 3.73 (2H, br s), 4.47 (2H, s), 6.12 (1H, d, $J=15.4\text{ Hz}$), 6.98 (1H, s), 7.77 (1H, d, $J=15.4\text{ Hz}$).

MS (FD) m/z : 309 M^+ .

[参考例205] 3-(5-tert-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパナール



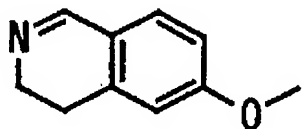
参考例203で得られた3-(5-tert-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロピオン酸エチル (1.68 g) をジクロロメタン (100 ml) に溶解させ、 -78°C で

10分攪拌したのち、水素化ジイソブチルアルミニウム（0.98Mヘキサン溶液、7.50ml）をゆっくり滴下した。−78℃で10分攪拌したのち、メタノール（50ml）を加え室温まで昇温した。反応液を減圧下濃縮し残さにジクロロメタンと飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、セライト濾過した。濾液から有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）により精製し、標題化合物（935mg, 55%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 2.76 (2H, br s), 2.81 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.09 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.69 (2H, br s), 4.39 (2H, s), 6.49 (1H, s), 9.81 (1H, s).

MS (FD) m/z : 295 M^+ .

[参考例206] 6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン



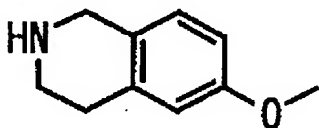
3-メトキシフェネチルアミン（75.0g）をテトラヒドロフラン（100ml）に溶解し、氷冷下で酸（60ml）、無水酢酸（108ml）を加えて室温で一晩攪拌させた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さをベンゼン（200ml）に溶解し、氷冷下でオキシ塩化リン（140ml）を滴下した。70℃で15分間攪拌後、氷を加えたのちに2規定塩酸を加えて氷冷下1時間攪拌した。水層を分取して炭酸カリウムを加え中和し、ジクロロメタンで抽出したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得ら

れた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン～ジクロロメタン：メタノール＝１００：１）により精製し、標題化合物（１３．５ｇ，１７％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ２．７２ (２H, t, $J=7.3\text{Hz}$), ３．７２ (２H, t, $J=7.3\text{Hz}$), ３．８３ (３H, s), ６．６８ (１H, d, $J=2.4\text{Hz}$), ６．７９ (１H, dd, $J=8.3, 2.4\text{Hz}$), ７．２２ (１H, d, $J=8.3\text{Hz}$), ８．２５ (１H, s) .

MS (FAB) m/z : １６２ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例２０７] ６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン



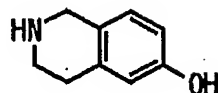
６－メトキシ－３，４－ジヒドロイソキノリン（１０．４ｇ）をメタノール（１００ml）に溶解し、水（１０ml）を加えたのち、水素化ホウ素ナトリウム（６．１０ｇ）を加えて室温にて１５分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さをジクロロメタンに溶解し、水洗後、分取した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン～ジクロロメタン：メタノール＝１００：１５）により精製し、標題化合物（７．９５ｇ，７６％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ２．７９ (２H, t, $J=5.9\text{Hz}$), ３．１２ (２H, t, $J=5.9\text{Hz}$), ３．７６ (３H, s), ３．９６ (２H, s), ６．６２ (１H, s), ６．７０ (１H, dd, $J=8.3, 2.4\text{Hz}$), ６．９２ (１H, d, $J=8.3\text{Hz}$) .

MS (FAB) m/z : １６４ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例２０８] ６－ヒドロキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン

塩酸塩

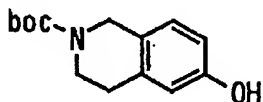


6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン (7.75 g) をジメチルスルフィド (20 ml) に溶解し、氷冷下塩化アルミニウム (19.0 g) を加えて室温で3時間攪拌した。ジクロロメタンと希塩酸を加えて水層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて弱アルカリ性としてジクロロメタンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残さを飽和塩酸エタノール (100 ml) に溶解後、溶媒を減圧留去して得られた残さに酢酸エチルを加え、析出した固体をろ取して標題化合物 (7.91 g, 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.06 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 3.43 (2H, m), 4.25 (2H, s), 6.76 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 6.83 (1H, dd, $J=8.3, 2.0\text{ Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 9.71 (3H, br s).

MS (FAB) m/z : 150 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例209] 2-tert-ブトキシカルボニル-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

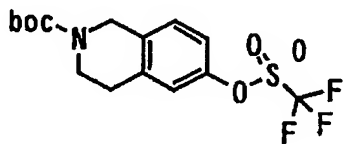


6-ヒドロキシ1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン 塩酸塩 (7.87 g) をメタノール (100 ml) に溶解させ、トリエチルアミン (4.67 m

1)、ジ-tert-ブチルジカーボナート(13.95g)を加えて室温にて3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して得られた残さに酢酸エチルを加え、1規定塩酸で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1~3:1)により精製し、標題化合物(9.96g, 94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.75 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 3.61 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 4.48 (2H, s), 6.25 (1H, br s), 6.64 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.70 (1H, br s), 6.93 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$).

[参考例210] 2-tert-ブトキシカルボニル-6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

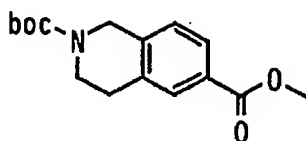


2-tert-ブトキシカルボニル-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン(9.96g)をピリジン(100ml)に溶解させ、氷冷下で無水トリフルオロスルホン酸(8.10ml)を滴下して室温で10分攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1~6:1)で精製し、標題化合物(13.47g, 88%)を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.87 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 3.66 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 4.59 (2H, s), 7.06 (1H, br s), 7.08 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.17 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$).

[参考例211] 2-tert-ブトキシカルボニル-6-メトキシカルボニル

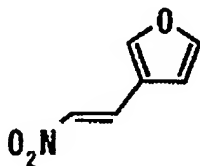
－1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン



2-tert-ブトキシカルボニル-6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン (1.34 g) をメタノール (50 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.73 ml)、酢酸パラジウム (I) (40 mg)、1, 3-(ジフェニルホスフィノ) プロパン (145 mg) を加え、一酸化炭素気流下、70℃で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル＝15：1) により精製し、標題化合物 (665 mg, 65%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.88 (2H, m), 3.66 (2H, br s), 3.91 (3H, s), 4.62 (2H, s), 7.17 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.83 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$).

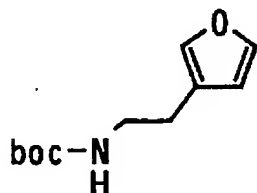
[参考例212] 1-(3-フリル)-2-ニトロエチレン



3-フルアルデヒド (10.0 g) のエタノール (200 ml) 溶液に室温にてニトロメタン (6.37 g) を加え、0℃にて10N-水酸化ナトリウム水溶液 (11.0 ml) を滴下し、1時間攪拌した。反応混液を15%塩酸水溶液 (500 ml) にあけ、生じた沈殿物を濾取後、乾燥し、黄白色粉体として標題化合物 (8.01 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.57 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=13.4\text{ Hz}$), 7.52 (1H, br s), 7.83 (1H, br s), 7.94 (1H, d, $J=13.4\text{ Hz}$).

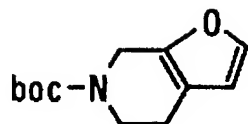
【参考例213】 2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(3-フリル)エタン



水素化リチウムアルミニウム (2.20 g) をテトラヒドロフラン (170 ml) に懸濁させ、そこに 1-(3-フリル)-2-ニトロエチレン (8.00 g) のテトラヒドロフラン (80 ml) 溶液を室温で2時間かけて滴下し、30分攪拌した。反応液を0℃に冷却し、酢酸エチル (50 ml) を滴下後、水 (10 ml) を滴下し、徐々に昇温しながら30分攪拌した。酢酸エチルを用いてセライト濾過し、濾液を濃縮後、得られた残渣を塩化メチレン (200 ml) に溶解し、ジ-*t*-ブチルジカルボナート (12.6 g) を室温にて加え、1時間攪拌した。反応混液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル400 g、ヘキサン:酢酸エチル=15:1→8:1) を用いて精製し、淡黄色透明オイル状物質として標題化合物 (4.30 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 2.61 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.25-3.37 (2H, m), 4.57 (1H, br s), 6.29 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.37 (1H, s).

【参考例214】 6-(*t*-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロフロ[2,3-*c*]ピリジン



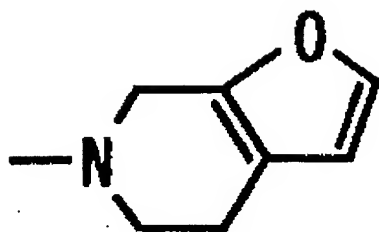
2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(3-フリル)エタン (2.20 g) のトルエン (300 ml) 溶液にパラホルムアルデヒド (625 mg) 及び *p*-トルエンスルホン酸 (49.5 mg) を加え、ディーン-スタークを用いて脱水しながら2時間加熱還流した。室温まで放冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 ml) 及び酢酸エチル (200 ml) を加え、分液し、水層を酢酸エチル (100 ml) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (100 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 100 g、ヘキサン：酢酸エチル = 15 : 1 → 10 : 1) を用いて精製し、白色固体として標題化合物 (1.04 g) を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 3145, 3005, 2976, 2925, 2862, 1695, 1448, 1419, 1365, 1279, 1228, 1165, 1124, 912, 895, 758.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 2.52 (2H, br s), 3.63 (2H, br s), 4.44 (2H, s), 6.25 (1H, s), 7.29 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 224 [$(\text{M}+\text{H})^+$], 168 [$(\text{M}+\text{H}-\text{isobutene (56)})^+$].

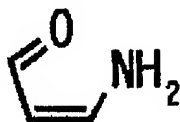
[参考例215] 6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ[2, 3-*c*]ピリジン



6-(*t*-ブトキシカルボニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ[2, 3-*c*]ピリジン (1.05 g) に、室温にて、飽和塩酸メタノール溶液 (30 ml) を加え、2時間攪拌後、反応液を濃縮し、残渣を得た。この残渣を塩化メチレン (20 ml) に懸濁させ、メタノール (20 ml)、トリエチルアミン (1.31 ml)、酢酸 (810 μ l)、ホルムアルデヒド (37%水溶液, 610 μ l)、及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.51 g) を室温にて加え、1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (100 ml) 及び塩化メチレン (20 ml) を加え分液し、水層を塩化メチレン (3 \times 10 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 50 g, 塩化メチレン:アセトン=1:1 \rightarrow 1:2 \rightarrow 塩化メチレン:メタノール=10:1) を用いて精製し、無色透明オイル状物質として標題化合物 (434 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.48 (3H, s), 2.56 (2H, t, $J=5.6\text{ Hz}$), 2.67 (2H, t, $J=5.6\text{ Hz}$), 3.48 (2H, s), 6.23 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.25 (1H, s).

[参考例 216] 3-アミノアクリルアルデヒド

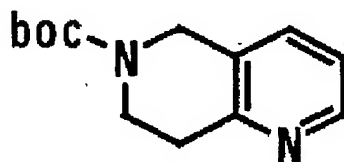


イソキサゾール (5.00 g) のメタノール (100 ml) 溶液に室温にてラネーニッケル (日興化学 R-100) (約 1.0 g) を加え、水素雰囲気下 (3.05–2.65 kg/cm²)、3 時間攪拌した。反応混液をセライト濾過し、濾液を濃縮し、残渣を得た。この残渣をクロロホルム–ヘキサン系で再沈殿を行うことにより黄色固体として標題化合物 (4.91 g, 69.1 mmol, 95%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.60–5.20 (2H, br), 5.45 (1H, dd, J=12.7, 8.3 Hz), 7.15 (1H, d, J=12.7 Hz), 9.18 (1H, d, J=8.3 Hz).

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 5.55 (1H, dd, J=12.2, 9.3 Hz), 7.59 (1H, d, J=12.2 Hz), 8.98 (1H, d, J=9.3 Hz).

[参考例 217] 6-(tert-ブトキシカルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン



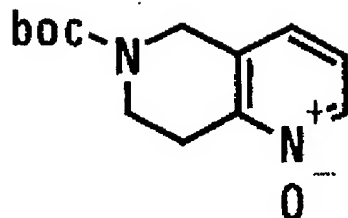
1-ベンジル-4-ピペリドン (3.80 g) 及び 3-アミノアクリルアルデヒド (2.10 g) にトリエチルアミン (1.50 ml) 及び酢酸ピリジニウム (30.0 mg) を加え、120℃にて加熱攪拌した。22 時間後、反応混液を室温まで放冷し、得られた褐色カラメル状物質を 3N-塩酸水溶液に溶解し、ク

クロロホルム（ $2 \times 50 \text{ ml}$ ）で抽出した。この水層に飽和炭酸ナトリウム水溶液（ 50 ml ）を加えた後、クロロホルム（ $3 \times 60 \text{ ml}$ ）で抽出した。この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣を得た。この残渣を蒸留し（ 0.90 mmHg , $145-150^\circ\text{C}$ ）、淡黄色透明オイル状物質として6-ベンジル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジンと原料である1-ベンジル-4-ピペリドンの約3:2の混合物（ 1.98 g ）を得た。この混合物を酢酸（ 25 ml ）に溶解し、10%パラジウム-炭素（ 500 mg ）を加え、水素雰囲気下（約 1 atm ）、 $50-60^\circ\text{C}$ にて激しく攪拌した。2時間後、反応混液を放冷後、濾過し、濾液を濃縮することにより無色透明オイル状物質として5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジンを含む残渣を得た。この残渣をトルエン（ 20 ml ）に溶解し、40%水酸化ナトリウム水溶液（ 30 ml ）及びジ-tert-ブチルジカーボナート（ 3.20 g , 14.7 mmol ）を室温にて加えた。10分間攪拌後、水（ 30 ml ）及びトルエン（ 20 ml ）を加え分液し、水層をトルエン（ 30 ml ）で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水（ 50 ml ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 50 g , 塩化メチレン:酢酸エチル=5:1→3:1）を用いて精製し、無色透明オイル状物質として標題化合物（ 981 mg ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 3.01 (2H, t, $J=5.9 \text{ Hz}$), 3.76 (2H, t, $J=5.9 \text{ Hz}$), 4.59 (2H, s), 7.13 (1H, dd, $J=7.8, 4.9 \text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=7.8 \text{ Hz}$), 8.43 (1H, d, $J=4.9 \text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 235 [$(\text{M}+\text{H})^+$], 179 [$(\text{M}+\text{H})^+ - \text{isobutene}$ (56)].

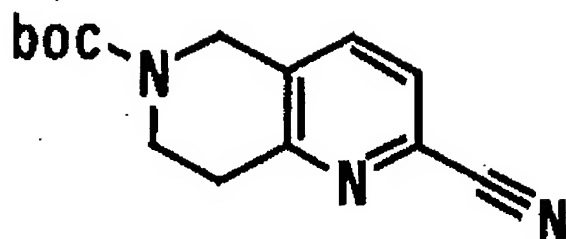
[参考例218] 6-(tert-ブトキシカルボニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-1-オキシド



6-(tert-ブトキシカルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン (1.72 g) の塩化メチレン (40 ml) 溶液にメタクロロ過安息香酸 (3.80 g) を0℃にて加え、攪拌した。30分後、反応混液にジメチルスルフィド (1.62 ml) を加え、室温にて30分攪拌した。この反応混液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (150 ml) 及び塩化メチレン (30 ml) を加え分液し、水層を塩化メチレン (3×30 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル100 g, 塩化メチレン:メタノール=20:1→10:1) を用いて精製し、無色透明オイル状物質として標題化合物 (1.80 g, 7.19 mmol, 98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 3.05 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 3.75 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 4.59 (2H, s), 7.04 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.14 (1H, dd, $J=8.8, 5.9\text{ Hz}$), 8.18 (1H, d, $J=5.9\text{ Hz}$).

[参考例219] 6-(tert-ブトキシカルボニル)-2-シアノ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン

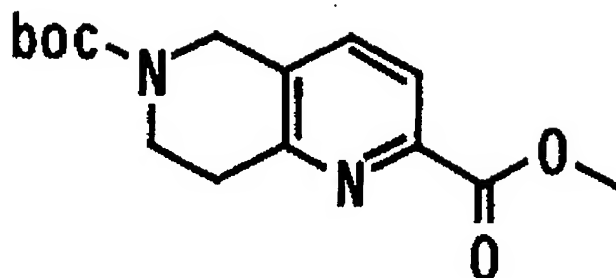


6-(tert-ブトキシカルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-1-オキシド (760mg) の塩化メチレン (15ml) 溶液に室温にてトリメチルシリルシアニド (610 μ l) を加え5分攪拌した後、反応混液にN,N-ジメチルカルバミルクロリド (420 μ l) を加え41時間攪拌した。この反応混液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50ml) 及びクロロホルム (30ml) を加え分液し、水層をクロロホルム (30ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル50g, 塩化メチレン：酢酸エチル=6:1 \rightarrow 2:1) を用いて精製し、白色固体として標題化合物 (697mg) を得た。この白色固体をヘキサン-塩化メチレン系で再結晶を行うことにより、無色針状結晶を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 3.05 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 3.77 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 4.67 (2H, s), 7.54 (2H, s).

MS (FAB) m/z : 260 [$(\text{M}+\text{H})^+$], 204 [$(\text{M}+\text{H})^+ - \text{isobutene}$ (56)].

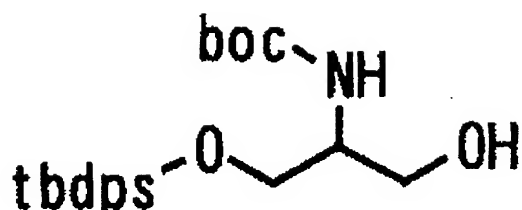
[参考例220] 6-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メトキシカルボニル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン



6-(tert-ブトキシカルボニル)-2-シアノ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン (1.25 g) のメタノール (40 ml) に室温にて濃塩酸 (40 ml) を加え 100℃ にて 3 時間攪拌した。この反応混液を室温まで放冷後、攪拌されたテトラヒドロフラン (150 ml) 及び炭酸ナトリウム (40 g) 水溶液 (250 ml) に徐々にあげて tert-ブチルジカーボナート (1.58 g, 7.23 mmol) を室温にて加えた。30 分間攪拌後、反応混液に水 (200 ml) を加え分液し、水層を酢酸エチル (100 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 100 g, 塩化メチレン：酢酸エチル = 3 : 1 → 1 : 1) を用いて精製し、無色オイル状物質として標題化合物 (955 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 3.12 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 3.77 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 4.00 (3H, s), 4.67 (2H, s), 7.57 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$).

[参考例 221] 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(tert-ブチルジフェニルシロキシ) プロパノール

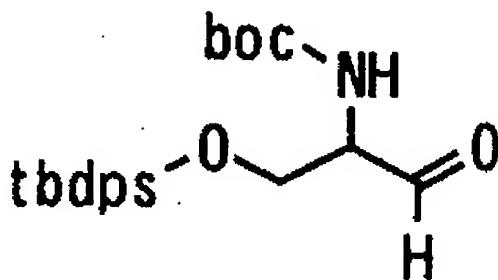


N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-セリンメチルエステル (13.8 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (140 ml) 溶液に室温にてイミダゾール (6.43 g) を加え、0℃にてtert-ブチルジフェニルシリルクロリド (19.7 ml) を加え、室温で39時間攪拌した。反応混液に酢酸エチル (200 ml) 及び水 (600 ml) を加え分液し、水層を酢酸エチル (100 ml) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (100 ml) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、残渣を得た。この残渣を精製すること無く、テトラヒドロフラン (100 ml) 及びメタノール (100 ml) に溶解し、0℃にて水素化ホウ素ナトリウム (7.20 g) を徐々に加えた。0℃にて2時間攪拌後、室温にて1時間攪拌し、反応混液に酢酸エチル (100 ml)、飽和塩化アンモニウム水溶液 (300 ml) 及び水 (300 ml) を加え分液し、水層を酢酸エチル (100 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル500 g、ヘキサン：酢酸エチル=10：1→1：1) を用いて精製し、白色固体として表記化合物 (24.9 g,) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.07 (9H, s), 1.44 (9H, s), 2.39 (1H, br s), 3.63-3.85 (5H, m), 5.07 (1H, br s), 7.35-7.48 (6H, m), 7.60-7.67 (4H, m).

[参考例222] 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(ter

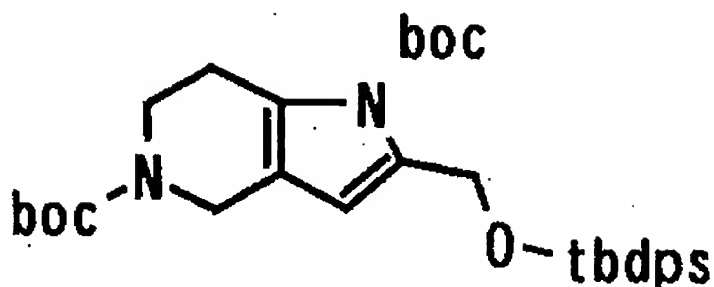
tert-ブチルジフェニルシロキシ) プロパノール



2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(tert-ブチルジフェニルシロキシ) プロパノール (3.03 g) の塩化メチレン (100 ml) 溶液に室温にてデス-マーチンペリオディナン (3.60 g) を加え30分攪拌した。反応混液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) 及び10%亜硫酸ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え分液し、水層をジエチルエーテル (50 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル150 g、ヘキサン：酢酸エチル=4：1→3：1) を用いて精製し、無色透明オイル状物質として標題化合物 (2.97 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03 (9H, s), 1.46 (9H, s), 3.93 (1H, dd, $J=3.9, 10.3\text{ Hz}$), 4.18 (1H, d, $J=2.9, 10.3\text{ Hz}$), 4.27-4.35 (1H, m), 5.33-5.43 (1H, m), 7.32-7.48 (6H, m), 7.55-7.63 (4H, m), 9.66 (1H, s).

[参考例223] 1,5-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-(tert-ブチルジフェニルシロキシ) メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン

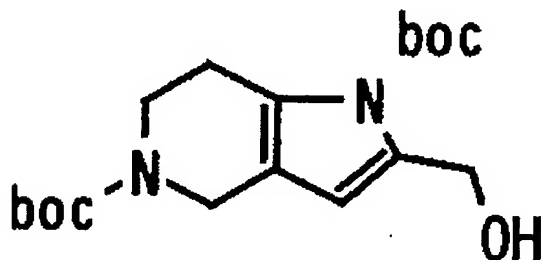


ジイソプロピルアミン (2.35 ml) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液に 0℃ にて *n*-ブチルリチウム (1.66 N ヘキサン溶液、9.20 ml) を加え 30 分攪拌した反応液に、-78℃ にて *N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドン (2.77 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を加え 1.5 時間攪拌した。この反応液に -78℃ に冷却した 2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ) プロパナール (2.97 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を滴下後、徐々に昇温し、13 時間攪拌した。水 (150 ml) 及びジエチルエーテル (350 ml) を加え分液し、水層をジエチルエーテル (100 ml) で抽出した。有機層を合わせて水 (100 ml) 及び飽和食塩水 (3×100 ml) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣を塩化メチレン (20 ml) に溶解し、濃塩酸を滴下し、pH 5 に調整し、1 時間攪拌した。さらに濃塩酸を滴下し pH 4 とし、1 時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) 及び塩化メチレン (20 ml) を加え分液し、水層をジエチルエーテル (2×50 ml) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (50 ml) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 150 g、ヘキサン：酢酸エチル = 8 : 1 → 4 : 1) を用いて精製し、無色透明カラメル状物質として標題化合物 (2.20 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08 (9H, s), 1.43 (9H, s), 1.49 (9H, s), 2.89 (2H, br s), 3.64 (2H, br s), 4.32 (2H, s), 4.85 (2H, br s), 6.12 (1H, s), 7.30–7.48 (6H, m), 7.60–7.75 (4H, m).

MS (FAB/m-NBA/NaCl) m/z : 613 [(M+Na)+].

【参考例224】 1, 5-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-ヒドロキシメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン



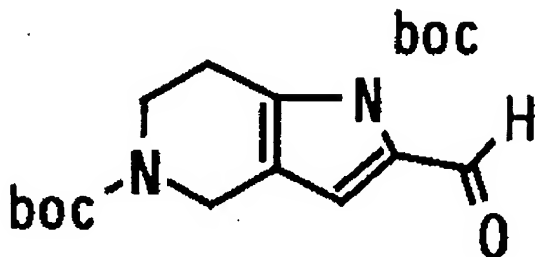
1, 5-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-(tert-ブチルジフェニルシロキシ)メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン (2.10 g) のピリジン (20 ml) 溶液に0℃にてフッ化水素-ピリジン混合物 (5.0 ml) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を攪拌された酢酸エチル (50 ml) 及び氷水 (300 ml) にあけた後、分液し、水層を酢酸エチル (50 ml) で抽出した。有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 150 g、ヘキサン：酢酸エチル=3：1) を用いて精製し、無色透明カラメル状物質として標題化合物 (882 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.60 (9H, s),

2. 85 (2H, br s), 3. 45-3. 70 (1H, br), 3. 64 (2H, br s), 4. 29 (2H, s), 4. 59 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 6. 01 (1H, s).

MS (FAB/m-NBA/NaCl) m/z : 375 [$(M+Na)^+$].

【参考例225】 1, 5-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-ホルミル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン



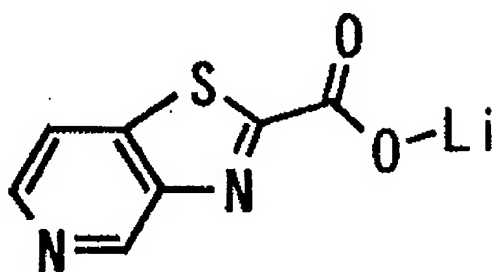
1, 5-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-ヒドロキシメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン (14. 0 mg) の塩化メチレン (2. 0 ml) 溶液に室温にてデス-マーチンペリオディナ (34. 0 mg) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (10 ml)、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (10 ml)、及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え分液し、水層を酢酸エチル (10 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮して得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=2: 1) を用いて精製し、無色透明カラメル状物質として標題化合物 (9. 8 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 48 (9H, s), 1. 63 (9H, s), 2. 96 (2H, br t, $J=5.4$ Hz), 3. 68 (2H, br t, $J=5.4$ Hz), 4. 37 (2H, s), 6. 97 (1H, s), 10. 14 (

1H, br s).

MS (FAB/m-NBA) m/z : 351 [(M+H)⁺], 295 [(M+H-isobutene (56))⁺], 239 [(M+H-2×isobutene (56))⁺].

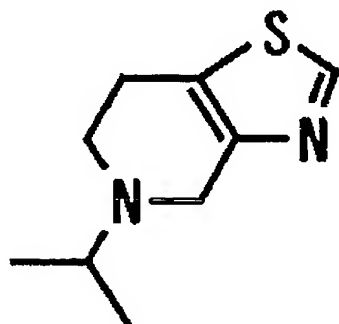
[参考例 226] チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩



参考例 28 と同様な方法で、参考例 41 で得た化合物から標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 8.07 (1H, d, J=5.4Hz), 8.48 (1H, d, J=5.4Hz), 9.22 (1H, s).

[参考例 227] 5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-c] ピリジン

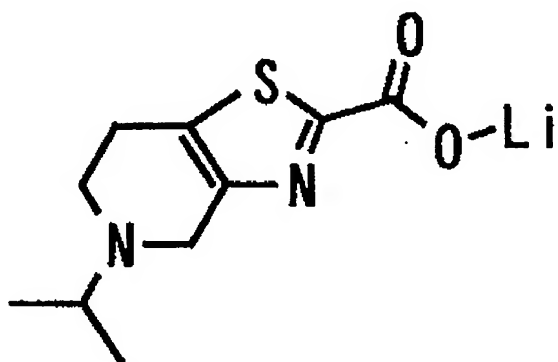


参考例 42 と同様に標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (6H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.80–2.92 (4H, m), 2.95–3.03 (1H, m), 3.83 (2H, t, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.60 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 183 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例228] 5-イソプロピル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-c]ピリジン-2-カルボン酸リチウム塩

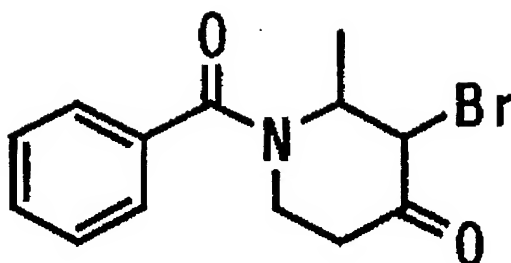


参考例28と同様に、参考例227で得られた化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.64 (2H, br s), 2.80 (2H, br s), 3.44 (2H, br s).

MS (FAB) m/z : 227 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例229] 1-ベンゾイル-3-ブロモ-2-メチル-4-ピペリドン



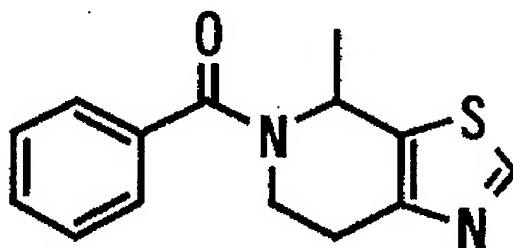
シアン化銅（197mg）をジエチルエーテル（50ml）に懸濁させ、 -78°C でメチルリチウムのジエチルエーテル溶液（1.10モル，4.00ml）を滴下し 0°C まで昇温させた。反応液を10分間攪拌させ、再度 -78°C まで冷却した。N-ベンゾイルアザシクロヘキサ-2-エン-4-オン（400mg）（Can. J. Chem., 1981, 3136-3140）のジエチルエーテル溶液（5ml）を -78°C で滴下し30分攪拌させた。反応液にトリメチルシリルクロライド（0.53ml，4.20mmol）を滴下したのち、室温まで昇温させた。反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えたのち、酢酸エチルで抽出した。抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去した。残さをアセトン（10ml）に溶解させ、氷冷下で、酢酸ナトリウム（135mg）、水（2ml）、N-ブロモコハク酸イミド（292mg）を加え室温で一晩攪拌させた。反応液に2モルチオ硫酸ナトリウム水溶液（10ml）を加え30分攪拌させたのち酢酸エチルを加え、有機層を分取した。抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：3）により精製し、標題化合物（240mg）を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 2.20-2.40 (1H, m), 2.65 (1H, br s), 3.18-3.58

(2H, m), 4.01 (1H, br s), 4.15–4.62 (1/2H, m), 4.80–5.28 (1/2H, m), 7.40–7.55 (5H, m).

MS (FAB) m/z : 296 (M^+ , Br⁷⁹), 298 (M^+ , Br⁸¹).

[参考例230] 5-ベンゾイル-4-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン

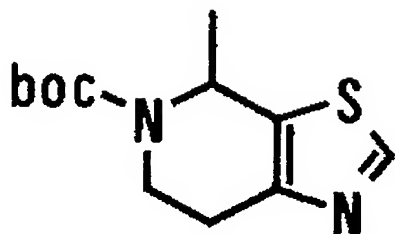


1-ベンゾイル-2-メチル-3-ブロモ-4-ピペリドン (240mg) をブタノール (20ml) に溶解させ、チオホルムアミド (160mg) を加え100℃で2.5時間攪拌させた。反応液を室温まで冷却させたのち、セライトろ過しろ液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水でそれぞれ洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:2) により精製し、標題化合物 (56mg) を黄色油状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.39 (3H, d, J=5.6Hz), 2.88–3.10 (2H, m), 3.41 (1H, br s), 3.94 (1H, br s), 5.97 (1H, br s), 7.38–7.48 (5H, m), 8.70 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 259 ($M+H$)⁺.

[参考例231] 5-tert-ブトキシカルボニル-4-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン



水素化ナトリウム（60%油性、270mg）を氷冷下でブタノール（70ml）に加え30分攪拌した。反応液に5-ベンゾイル-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン（240mg）のブタノール溶液（5ml）を加え、4日間加熱還流させた。反応液に水（5ml）を加え30分加熱還流させたのち、室温まで冷却しジ-tert-ブチルジカルボネート（883mg）を加え室温で8時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに3規定塩酸（10ml）と酢酸エチルを加え分配し、有機層を分取した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去したのち、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：4）により精製し、標題化合物（168mg）を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (3H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 1.49 (9H, s), 2.85–2.92 (2H, m), 3.10 (1H, m), 4.27–4.50 (1H, m), 5.23–5.52 (1H, m), 8.65 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 255 ($M+H$) $^+$.

【参考例232】5-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸リチウム塩

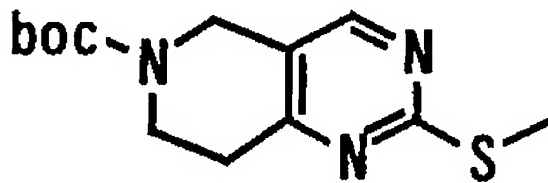


参考例 28 と同様に標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.38–1.40 (3H, m), 1.43 (9H, s), 2.60–2.82 (2H, m), 3.11 (1H, br s), 4.15 (1H, br s), 5.10–5.32 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 298 M^+ .

[参考例 233] 6-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチルチオ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン



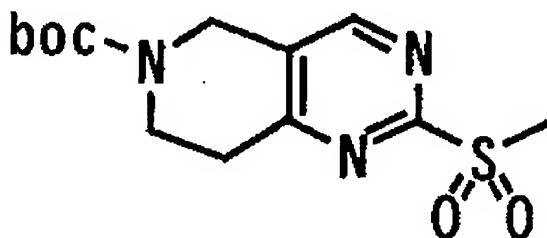
1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドン (9.30 g) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液に室温にて N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (18.6 ml) を加え、3 日間加熱還流した。反応混液を室温まで放冷後、減圧下濃縮し残渣を得た。この残渣のエタノール (120 ml) 溶液に室温にてメチルイソチオ尿素硫酸塩 (19.5 g) 及びナトリウムエトキシド (13.2 g) を加え、5 時間加熱還流した。放冷後、反応混液に水 (700 ml) 及び酢酸エチル (200 ml) を加え分液し、水層を酢酸エチル (20

0 ml) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (200 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: アセトン=20:1→15:1) を用いて精製し、無色透明カラメル状物質として標題化合物 (1.82 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.56 (3H, s), 2.89 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 3.72 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 4.52 (2H, s), 8.27 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 282 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例234] 6-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチルスルホ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン



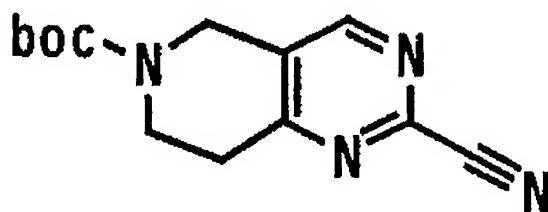
6-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチルチオ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン (2.20 g) の塩化メチレン (80 ml) 溶液に、室温にてメタクロロ過安息香酸 (3.37 g) を加えた。4時間攪拌後、反応混液に10%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (100 ml) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) を加え、分液し水層を塩化メチレン (2×50 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: アセトン=20:1→10:1) を用いて精製し、無色固体として標題化合物 (2.34 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 3.10 (2H, t, J

=5.9 Hz), 3.34 (3H, s), 3.80 (2H, t, J=5.9 Hz), 4.71 (2H, s), 8.63 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 314 (M+H)⁺.

[参考例235] 6-(tert-ブトキシカルボニル)-2-シアノ-5,6,7,8-テトラヒドロシアノ[4,3-d]ピリミジン

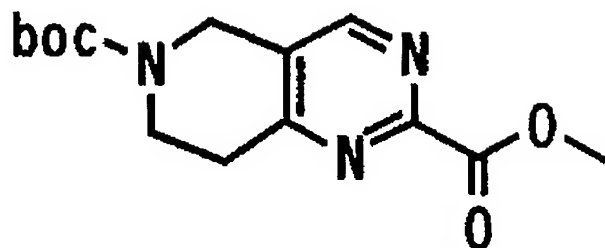


6-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチルスルホニル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン (330 mg) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に、室温にてシアン化テトラブチルアンモニウム (425 mg) を加えた。室温で3時間攪拌後、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:アセトン=20:1) を用いて精製し、淡黄色フォーム状物質として標題化合物 (261 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.50 (9H, s), 3.02 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.78 (2H, t, J=5.9 Hz), 4.68 (2H, s), 8.55 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 261 (M+H)⁺.

[参考例236] 6-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メトキシカルボニル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン

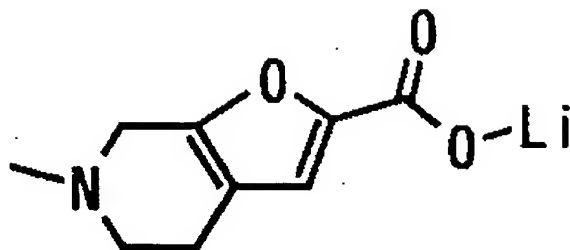


6-(tert-ブトキシカルボニル)-2-シアノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン(814mg)のメタノール(10ml)溶液に、室温にて、濃塩酸(5.0ml)を加え、100℃で1時間攪拌した。放冷後、反応混液を減圧下濃縮し、得られた残渣を塩化メチレン(15ml)に溶解し、室温にてトリエチルアミン(2.20ml)及びジ-tert-ブチルジカルボナート(1.03g)を加えた。室温にて1時間攪拌後、減圧下濃縮し、残渣を得た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:アセトン=6:1→3:1)を用いて精製し、淡黄色カラメル状物質として標題化合物(619mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 3.10 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 3.79 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 4.06 (3H, s), 4.71 (2H, s), 8.65 (1H, s).

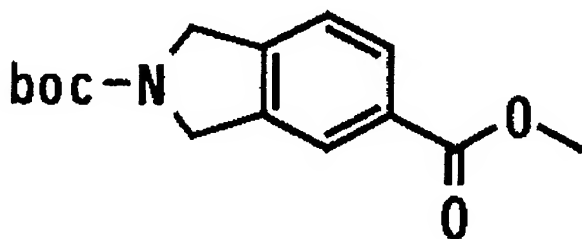
MS (FAB) m/z : 294 ($M+H$) $^+$.

[参考例237] 6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩



参考例 28 と同様に、参考例 215 で得られた化合物から標題化合物を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.30–2.60 (4H, m), 2.35 (3H, s), 3.34 (2H, s), 6.50 (1H, s).

[参考例 238] 2-tert-ブトキシリカルボニルイソインドリン-5-カルボン酸メチル エステル

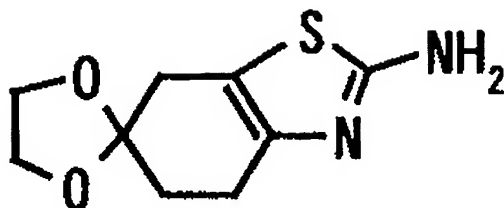


参考例 209 と同様に標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.52 (9H, s), 3.92 (3H, s), 4.65–4.72 (2H, m), 4.73 (2H, s), 7.29 (0.5H, d, J=7.8 Hz), 7.34 (0.5H, d, J=7.8 Hz), 7.91 (0.5H, s), 7.96 (1H, s), 7.98 (0.5H, s).

MS (FAB) m/z: 278 (M+H)⁺.

[参考例 239] 2-アミノ-6,6-エチレンジオキシー-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール

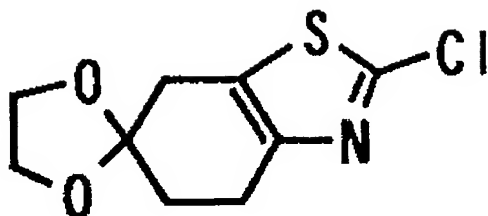


200mlのナスフラスコに1, 4-シクロヘキサジオンエチレンケタール (7.80g) を加え、シクロヘキサン (20ml) に溶解し、ピロリジン (4.35ml)、p-トルエンスルホン酸一水和物 (48.0mg) を加えディーンスタークで水をトラップしながら加熱還流した。70分後、室温まで冷却し、溶媒をデカントし、溶媒を減圧下濃縮した。得られた残渣をメタノール (15ml) に溶解し、水浴で温度が上がらないように注意しながら硫黄粉末 (1.60g) を加え15分後シアナミド (2.10g) のメタノール (10ml) 溶液を20分で滴下した。14時間後、溶媒を減圧下留去後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル300g, 塩化メチレン:メタノール=100:5→10:1) に付し、暗緑色固体として標題化合物 (8.89g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.96 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 2.74 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 2.81 (2H, s), 4.02 (4H, s), 4.77 (2H, br s).

MS (FAB) m/z : 213 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例240] 2-クロロ-6, 6-エチレンジオキシー-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [d] チアゾール

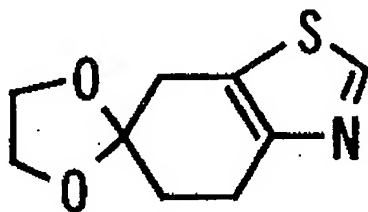


100mlのナスフラスコに塩化銅(II) (760mg)を加え、アセトニトリル(10ml)に溶解し水浴で冷却しながら亜硝酸tert-ブチル(730mg)を一度に加えた。10分後2-アミノ-6,6-エチレンジオキシー-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール(1.00g)を約50分に加え、その後室温で1時間攪拌した。ついで、65℃に加熱し2時間攪拌を続けた。反応液にシリカゲル(5g)を加えた後溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル50g, ヘキサン:酢酸エチル=3:1)に付し、黄色油状物として標題化合物(860mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.00 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 2.91 (4H, m), 4.03 (4H, s).

MS (FAB) m/z : 232 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}1^{35}$], 234 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}1^{37}$].

[参考例241] 6,6-エチレンジオキシー-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール

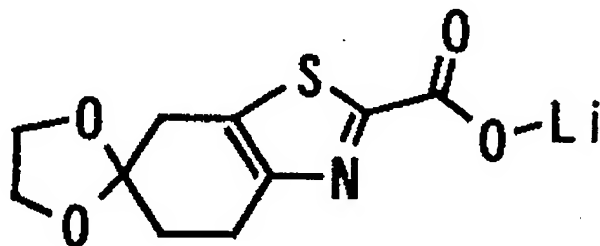


100ml のナスフラスコに2-クロロ-6,6-エチレンジオキシ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール(860mg)を加えメタノール(10ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(100mg)、酢酸ナトリウム(305mg)を加え4.5気圧の水素気流下撈拌した。17時間後、パラジウムを濾過後溶媒を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル50g, 酢酸エチル:ヘキサン=1:1)に付し、淡黄色油状物として標題化合物(720mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.04 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.03 (4H, m), 4.05 (4H, s), 8.62 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 198 ($M+H$) $^+$.

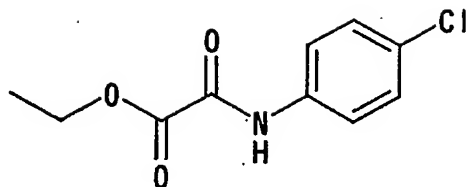
[参考例242] (6,6-エチレンジオキシ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルボン酸 リチウム塩



参考例28と同様に標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.94 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.34-3.44 (4H, m), 3.95 (4H, s).

[参考例243] 2-(4-クロロアニリノ)-2-オキソ酢酸 エチル エステル

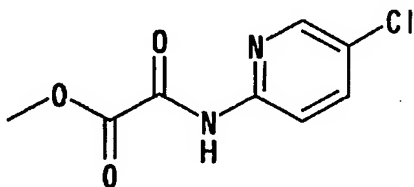


4-クロロアニリン (1.16 g) と塩化メチレン (26 ml) の溶液に、氷冷下、トリエチルアミン (1.52 ml)、クロロオキソ酢酸 エチル エステル (1.11 ml) を順次加え、室温で14時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液操作後、有機層を10%クエン酸水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で濃縮した後、残渣にヘキサンを加えて結晶を析出させ、ろ取、乾燥し、標題化合物 (1.89 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.42 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.34 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.60 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.86 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 228 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例244] 2-[(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] -2-オキソ酢酸 メチル エステル



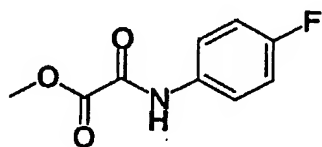
2-アミノ-5-クロロピリジン (1.16 g) およびトリエチルアミン (1.51 ml) を塩化メチレン (26 ml) に溶解し、氷冷下にクロロオキソ酢酸 エチル エステル (1.10 ml) を加え、室温で14時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液操作後、有機層を無水硫酸ナトリウ

ムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝3：1）で精製した。得られた淡黄色固体をメタノール（20ml）に溶解し、50℃で11時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し析出した結晶をろ取、乾燥して標題化合物（0.43g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.99 (3H, s), 7.73 (1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$), 8.24 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.31 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 9.39 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 215 ($M+H$) $^+$.

[参考例245] 2-(4-フルオロアニリノ)-2-オキソ酢酸 メチル エステル

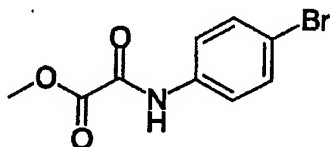


参考例243に記載された方法と同様にして、4-フルオロアニリンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.98 (3H, s), 7.00-7.14 (2H, m), 7.55-7.68 (2H, m), 8.85 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 198 ($M+H$) $^+$.

[参考例246] 2-(4-ブロモアニリノ)-2-オキソ酢酸 メチル エステル



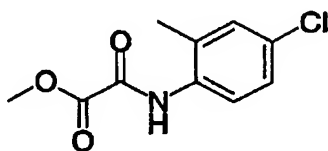
参考例243に記載された方法と同様にして、4-ブロモアニリンとクロロオ

キソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.98 (3H, s), 7.49 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.55 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.85 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 258 M^+ .

[参考例247] 2-(4-クロロ-2-メチルアニリノ)-2-オキソ酢酸 メチル エステル

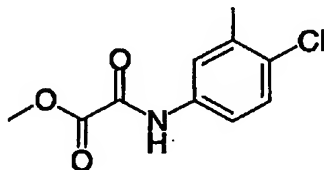


参考例243に記載された方法と同様にして、4-クロロ-2-メチルアニリンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.31 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.15-7.30 (2H, m), 7.98 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.77 (1H, br).

MS (FAB) m/z : 228 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例248] 2-[(4-クロロ-3-メチルアニリノ)-2-オキソ酢酸 メチル エステル



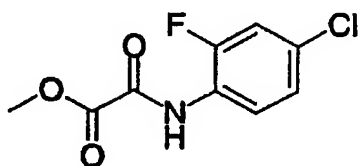
参考例243に記載された方法と同様にして、4-クロロ-3-メチルアニリンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.39 (3H, s), 3.98 (3H, s),

7. 33 (1H, d, $J=12.5$ Hz), 7. 44 (1H, dd, $J=12.5$, 2. 5 Hz), 7. 53 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 8. 81 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 228 ($M+H$)⁺.

[参考例249] 2-(4-クロロ-2-フルオロアニリノ)-2-オキソ酢酸
メチル エステル

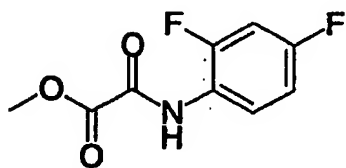


参考例243に記載された方法と同様にして、4-クロロ-2-フルオロアニリンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3. 99 (3H, s), 7. 15-7. 24 (2H, m), 8. 33 (1H, t, $J=8.4$ Hz), 9. 05 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 232 ($M+H$)⁺.

[参考例250] 2-(2,4-ジフルオロアニリノ)-2-オキソ酢酸
メチル エステル

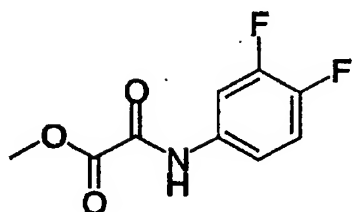


参考例243に記載された方法と同様にして、2,4-ジフルオロアニリンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3. 99 (3H, s), 6. 87-7. 00 (2H, m), 8. 29-8. 38 (1H, m), 8. 99 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 215 M^+ .

[参考例251] 2-[(3,4-ジフルオロアニリン)-2-オキソ酢酸 メチル エステル

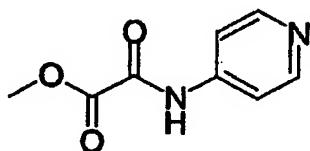


参考例243に記載された方法と同様にして、3,4-ジフルオロアニリンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.98 (3H, s), 7.10–7.28 (2H, m), 7.67–7.78 (1H, m), 8.83 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 215 M^+ .

[参考例252] 2-オキソ-2-(ピリジン-4-イルアミノ)酢酸 メチル エステル



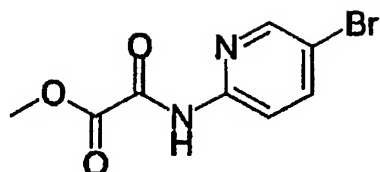
参考例243に記載された方法と同様にして、4-アミノピリジンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.99 (3H, s), 7.58 (2H, dd, $J=4.8, 1.6\text{ Hz}$), 8.60 (2H, dd, $J=4.8, 1.6\text{ Hz}$), 9.04 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 181 ($M+H$) $^+$.

[参考例253] 2-[(5-ブロモピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキ

ソ酢酸 メチル エステル

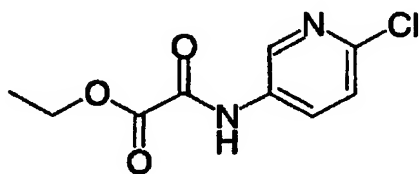


参考例 2 4 3 に記載された方法と同様にして、2-アミノ-5-ブロモピリジンとクロロオキシ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.99 (3H, s), 7.87 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 8.19 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.41 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 9.38 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 259 M^+ .

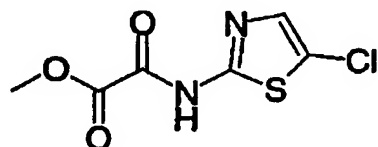
[参考例 2 5 4] 2-[(6-クロロピリジン-3-イル)アミノ]-2-オキシ酢酸 エチル エステル



5-アミノ-2-クロロピリジン (386 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (8 ml) に溶解し、2-エトキシ-2-オキシ酢酸 カリウム塩 (469 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (863 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (203 mg) を加え、室温で 2 日間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、塩化メチレン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で濃縮した後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸 エチル エステル = 2 : 1) で精製し、標題化合物を含む残渣 (200 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.44 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.24 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 8.55 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 9.03 (1H, br. s).

[参考例255] 2-[(5-クロロチアゾール-2-イル)アミノ]-2-オキソ酢酸 メチル エステル

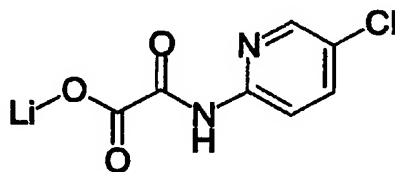


参考例243に記載された方法と同様にして、2-アミノ-5-クロロチアゾールとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.02 (3H, s), 7.48 (1H, s), 11.03 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 221 ($M+H$) $^+$.

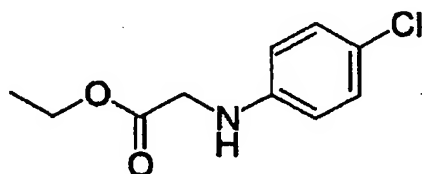
[参考例256] 2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソ酢酸 リチウム塩



参考例244で得た化合物 (1.12 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に、水 (5.0 ml) 及び水酸化リチウム (128 mg) を室温にて加え、5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた白色固体にヘキサン (30 ml) を加え30分間攪拌し、固体を濾取後、乾燥し標題化合物 (1.02 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.90 (1H, dd, $J=8.9, 2.6$ Hz), 8.12 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 8.34 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 10.18 (1H, s).

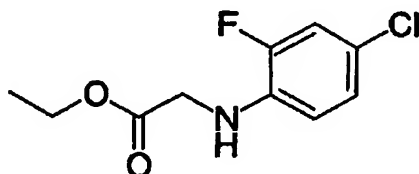
[参考例257] 2-(4-クロロアニリノ)酢酸 エチル エステル



4-クロロアニリン (2.0 g) をアセトニトリル (20 ml) に溶解し、ブ
ロモ酢酸 エチル エステル (2.1 g)、炭酸カリウム (2.2 g) を加え、
60℃で2日間攪拌した。反応液をセライトパッドを通じて濾過し、濾液を減圧
下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:
クロロホルム=2:1) で精製し、標題化合物 (2.3 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 3.86 (2H, s), 4.24 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 4.26-4.35 (1H, m), 6.53 (2H, dd, $J=6.6, 2.2$ Hz), 7.14 (2H, dd, $J=6.6, 2.2$ Hz).

[参考例258] 2-(4-クロロ-2-フルオロアニリノ)酢酸 エチル エ
ステル

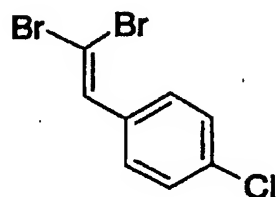


参考例257に記載された方法と同様にして、4-クロロ-2-フルオロアニ
リンとブロモ酢酸 エチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 3.9

1 (2H, s), 4.22 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.42–4.51 (1H, m), 6.49 (1H, t, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.98 (1H, dt, $J=8.8, 2.5\text{ Hz}$), 7.01 (1H, dd, $J=11.3, 2.5\text{ Hz}$) .

[参考例259] 1-クロロ-4-(2,2-ジブロモビニル)ベンゼン

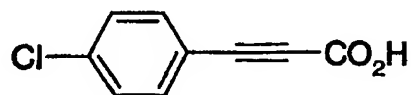


4-クロロベンズアルデヒド (2.81 g) を塩化メチレン (300 ml) に溶解し、四臭化炭素 (13.3 g)、トリフェニルホスフィン (21.0 g) を加え、室温で90分間攪拌した。析出した不溶物をろ去した後、ろ液を減圧下濃縮した。残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチルエステル=20:1) により精製し、標題化合物 (5.54 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.33 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.43 (1H, s), 7.47 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$) .

MS (EI) m/z : 296 (M^+) .

[参考例260] 3-(4-クロロフェニル)-2-プロピオール酸



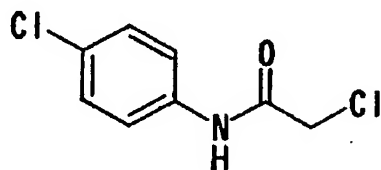
参考例259で得た化合物 (1.0 g) をテトラヒドロフラン (30 ml) に溶解し、*n*-ブチルリチウム (1.59規定ヘキサン溶液, 4.46 ml) をアルゴン気流下-78℃で滴下した。反応液を室温まで昇温し、1時間攪拌した。反応液を再び-78℃まで冷却し、炭酸ガス気流下2分間攪拌した後、室温まで

昇温した。反応液を減圧下濃縮した後、残さに飽和食塩水と酢酸 エチル エステルを加えて分液した。水層に3規定塩酸を加え、酸性にして酢酸 エチル エステルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、標題化合物(453mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.55 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.66 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 13.90 (1H, br. s).

MS (EI) m/z : 180 (M^+).

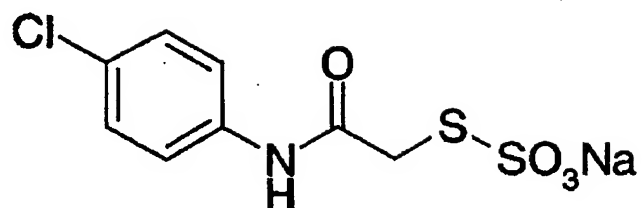
[参考例261] 2-クロロ-N-(4-クロロフェニル)アセトアミド



p-クロロアニリン(3.82g)を酢酸 エチル エステル(30ml)に溶解し、室温で塩化クロロアセチル(2.39ml)を加えて1時間攪拌した。反応液を60℃で3.5時間加熱攪拌した後、析出した結晶を濾取して標題化合物(4.78g)を得た。さらに、濾液を約1/4に濃縮し、析出した結晶を濾取し、標題化合物(1.01g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.19 (2H, s), 7.33 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.51 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.22 (1H, br. s).

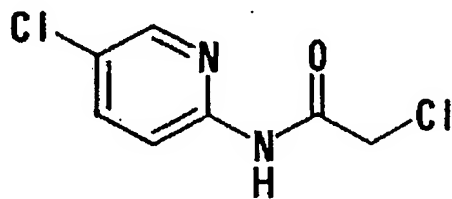
[参考例262] S-[2-(4-クロロアニリノ)-2-オキソエチル]チオ硫酸 ナトリウム塩



参考例 261 で得た化合物 (5.79 g) をエタノール (140 ml) に溶解し、70℃で攪拌下にチオ硫酸ナトリウム 5 水和物 (7.04 g) の水溶液 (140 ml) を一度に加えて 1.5 時間加熱還流した。反応液を約 1/10 に濃縮し、析出した粉末を濾取して標題化合物 (8.20 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.73 (2H, s), 7.35 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 10.30 (1H, s).

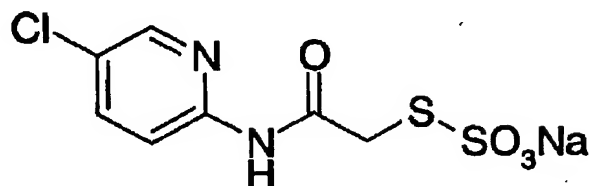
[参考例 263] 2-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル) アセトアミド 塩酸塩



2-アミノ-5-クロロピリジン (3.85 g) を酢酸 エチル エステル (60 ml) に溶解し、室温で塩化クロロアセチル (2.39 ml) を加えて 1 時間攪拌した。反応液を 60℃で 30 分間加熱攪拌した後、塩化クロロアセチル (0.5 ml) を追加してさらに 60℃で 1 時間攪拌した。析出している粉末を濾取し、標題化合物 (6.18 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.36 (2H, s), 7.94 (1H, d, $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.40 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 11.03 (1H, s).

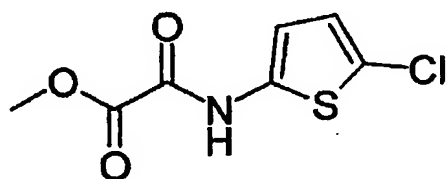
[参考例 264] S- {2- [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] -2-オキソエチル} チオ硫酸 ナトリウム塩



参考例 263 で得た化合物 (6.18 g) をエタノール (130 ml) に溶解した溶液に、80℃で攪拌下にチオ硫酸ナトリウム 5水和物 (6.35 g) と炭酸水素ナトリウム (2.15 g) を溶解した水溶液 (130 ml) を一度に加えて外温 110℃で2時間加熱還流した。減圧下濃縮乾固し、残さにエタノール (500 ml) を加えて加熱し2回抽出した。抽出液を約 1/20 に濃縮して、ジエチルエーテルを加えて析出する不溶物を濾取し、標題化合物 (6.65 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.77 (2H, s), 7.89 (1H, d, $J=9.0$, 2.7 Hz), 8.09 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.34 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 10.57 (1H, s).

[参考例 265] 2- [(5-クロロチエン-2-イル) アミノ] -2-オキソ酢酸 メチル エステル



5-クロロチオフェン-2-カルボン酸 (0.99 g) のトルエン (20 ml) 懸濁液にトリエチルアミン (1.25 ml)、アジ化ジフェニルホスホリル (1.55 ml) を加えて 80℃にて1時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、tert-ブタノール (2 ml) を加え、19時間加熱還流した。反応液を減圧

下濃縮し、得られた残渣に塩化メチレン (200 ml) を加え、蒸留水、10% クエン酸水溶液、蒸留水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸 エチル エステル = 4 : 1) に付し、5-クロロ-2-チエニルカルバミン酸 tert-ブチル エステル (1.05 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (9H, s), 6.21 (1H, d, $J = 3.1\text{ Hz}$), 6.60 (1H, d, $J = 3.1\text{ Hz}$), 6.91 (1H, br. s).

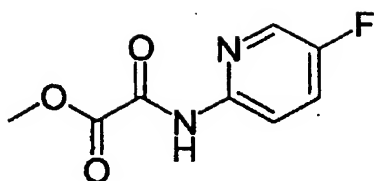
MS (ESI) m/z : 234 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

上記の生成物 (1.87 g) を4規定塩酸ジオキササン溶液 (40 ml) に加え、室温にて4時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をテトラヒドロフラン (50 ml) に懸濁し、氷冷下、炭酸水素ナトリウム (2.02 g) とクロロオキシ酢酸 メチル エステル (0.883 ml) を加え、室温にて18時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に水と塩化メチレンを加えて分液後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸 エチル エステル = 3 : 1) で精製し、溶媒を留去して標題化合物 (1.44 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.98 (3H, s), 6.61 (1H, d, $J = 4.2\text{ Hz}$), 6.75 (1H, d, $J = 4.2\text{ Hz}$), 9.42 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 220 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

[参考例266] 2-[(5-フルオロピリジン-2-イル) アミノ]-2-オキシ酢酸 メチル エステル

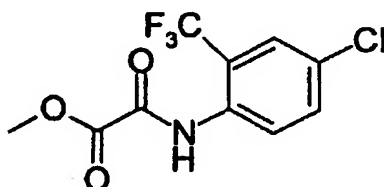


参考例 243 に記載された方法と同様にして、2-アミノ-5-フルオロピリジンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.99 (3H, s), 7.48–7.53 (1H, m), 8.21 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$), 8.27–8.31 (1H, m), 9.41 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 198 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例 267] 2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)アニリノ]-2-オキソ酢酸 メチル エステル

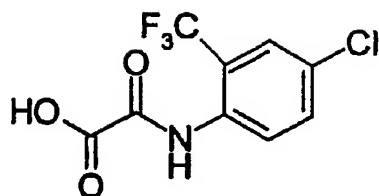


参考例 243 に記載された方法と同様にして、4-クロロ-2-トリフルオロアニリンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.01 (3H, s), 7.58 (1H, dd, $J=2.2, 8.8\text{ Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 8.34 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 9.30 (1H, br. s).

MS (EI) m/z : 281 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例 268] 2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)アニリノ]-2-オキソ酢酸

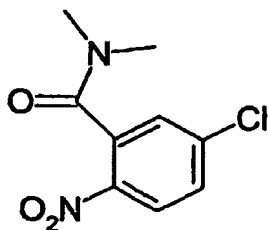


参考例 267 で得た化合物 (297mg) のテトラヒドロフラン (7ml) - 水 (3ml) 混合溶液に、水酸化リチウム (28mg) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶媒に 1 規定塩酸 (8ml)、塩化メチレン (20ml) を加え、分液操作を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去・乾燥し、標題化合物 (291mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.61 (1H, dd, $J=2.5, 8.8\text{ Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 9.36 (1H, br. s).

MS (ESI, 陰イオン) m/z : 267 (M-H^-).

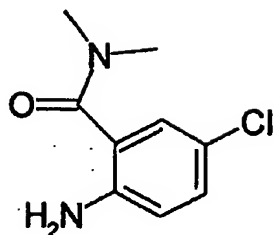
[参考例 269] 5-クロロ-N, N-ジメチル-2-ニトロベンズアミド



参考例 18 と同様の条件で、5-クロロ-2-ニトロ安息香酸とジメチルアミンを縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.86 (3H, s), 3.16 (3H, s), 7.38 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.51 (1H, dd, $J=2.2, 8.8\text{ Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$).

[参考例 270] 2-アミノ-5-クロロ-N, N-ジメチルベンズアミド

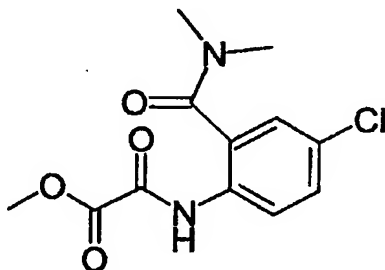


参考例 269 で得た化合物 (2.8 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (80 ml) - 水 (40 ml) 混合溶液に、塩化鉄 (III) 6水和物 (9.93 g)、亜鉛末 (8.01 g) を加え、20 分間加熱還流した。反応溶液をセライト 545 でろ過し、ろ液に酢酸 エチル エステル (200 ml) を加え、分液操作を行った。水層を酢酸 エチル エステル (100 ml × 2) で洗浄し、合せた有機層を蒸留水 (100 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:ヘキサン=1:1 → 1:0 → メタノール:塩化メチレン=1:100) に付し、標題化合物 (2.41 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.13 (6H, s), 4.33 (2H, br), 6.65 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.11 (1H, dd, $J=2.2, 8.5\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 240 ($\text{M}+\text{MeCN}$) $^+$.

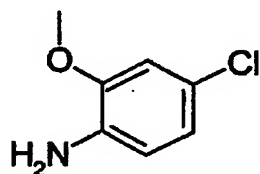
[参考例 271] 2- {4-クロロ-2- [(ジメチルアミノ) カルボニル] アニリノ} -2-オキソ酢酸 メチル エステル



参考例 243 に記載された方法と同様にして、参考例 270 で得た化合物とクロロオキソ酢酸 メチル エステルより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.09 (6H, br), 3.96 (3H, s), 7.30 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$), 8.34 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 10.46 (1H, br).
 $\text{MS (ESI)} m/z$: 285 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例 272] 4-クロロ-2-メトキシアニリン

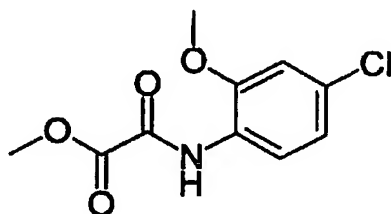


参考例 270 に記載された方法と同様にして、5-クロロ-2-ニトロアニールから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.65–3.95 (2H, br), 3.87 (3H, s), 6.61 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.74–6.78 (2H, m).

$\text{MS (ESI)} m/z$: 199 ($\text{M}+\text{MeCN}+\text{H}$) $^+$.

[参考例 273] 2-(4-クロロ-2-メトキシアニリノ)-2-オキソ酢酸
 メチル エステル

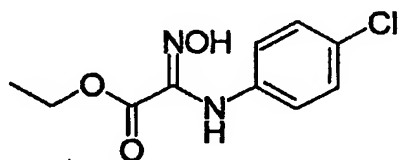


参考例 243 に記載された方法と同様にして、参考例 272 で得た化合物とクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.92 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.90 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 6.98 (1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{ Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 9.33–9.44 (1H, br).

MS (ESI) m/z : 244 ($M+H$) $^+$.

[参考例274] 2-(4-クロロアニリノ)-2-(ヒドロキシイミノ)酢酸
エチル エステル

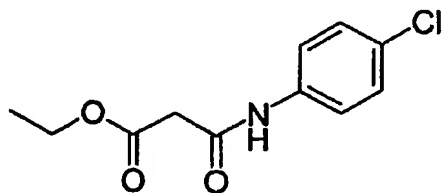


文献 (Gilchrist, T. L.; Peek, M. E.; Rees, C. W.; J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1975, 913.)
記載の方法と同様にして、4-クロロアニリン (3.03 g) と 2-クロロ-2-ヒドロキシイミノ酢酸 エチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.60–1.80 (1H, br), 4.28 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 6.85 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.15–8.45 (1H, br).

MS (ESI) m/z : 243 ($M+H$) $^+$.

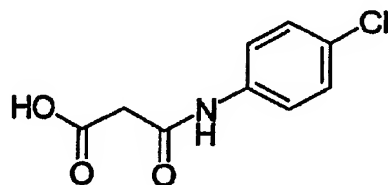
[参考例275] 3-(4-クロロアニリノ)-3-オキソプロピオン酸 エチル エステル



4-クロロアニリン (2.0 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に、室温でマロン酸 エチル カリウム (3.2 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (2.1 g)、および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (4.5 g) を順次加え、室温で2時間撹拌した。反応液を酢酸 エチル エステルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10%クエン酸水溶液、および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、標題化合物 (4.0 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.47 (2H, s), 4.26 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.29 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.51 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 9.32 (1H, br. s).

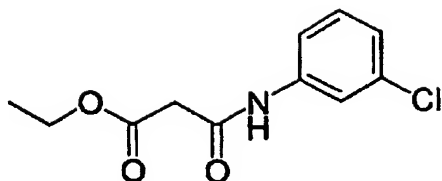
[参考例276] 3-(4-クロロアニリノ)-3-オキソプロピオン酸



参考例275で得た化合物 (1.0 g) のエタノール (10 ml) 溶液に、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を滴下し加え、2時間撹拌した。反応液に1規定塩酸水溶液 (10 ml) を加え、撹拌後、析出した不溶物を濾取し、標題化合物 (0.5 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.34 (2H, s), 7.35 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 10.26 (1H, s), 12.66 (1H, br. s).

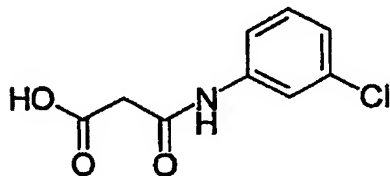
[参考例277] 3-(3-クロロアニリノ)-3-オキソプロピオン酸 エチル エステル



参考例 275 に記載した方法と同様にして、3-クロロアニリンとマロン酸エチル カリウムを縮合することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.47 (2H, s), 4.26 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.22–7.26 (1H, m), 7.39 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.69 (1H, s), 9.35 (1H, br. s).

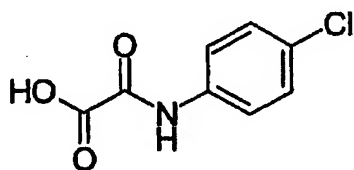
[参考例 278] 3-(3-クロロアニリノ)-3-オキソプロピオン酸



参考例 276 に記載した方法と同様にして、参考例 277 で得た化合物より標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.35 (2H, s), 7.11 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.33 (1H, t, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.78 (1H, s), 10.31 (1H, s), 12.67 (1H, br. s).

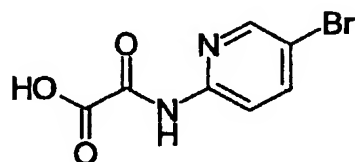
[参考例 279] 2-(4-クロロアニリノ)-2-オキソ酢酸



参考例 268 に記載した方法と同様にして、参考例 243 で得た化合物より標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.37 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.79 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 10.66 (1H, s).

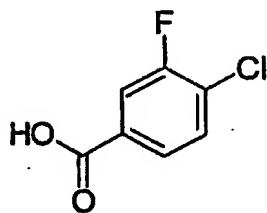
[参考例 280] 2-[(5-ブロモピリジン-2-イル) アミノ]-2-オキソ酢酸



参考例 268 に記載された方法と同様にして、参考例 253 で得た化合物より標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.95–8.00 (1H, m), 8.08 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 8.50 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 10.74 (1H, s).

[参考例 281] 4-クロロ-3-フルオロ安息香酸

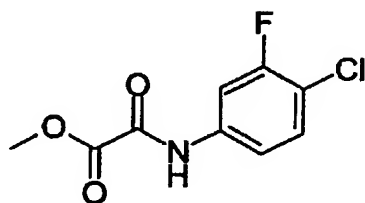


4-クロロ-3-フルオロベンズアルデヒド (10 g)、アミド硫酸 (18 g)、tert-ブチルアルコール (50 ml)、および水 (50 ml) からなる混合溶液に、氷冷下亜塩素酸ナトリウム (17 g) を少量ずつ加え、徐々に室温に戻しながら4日間攪拌した。反応液を酢酸 エチル エステルで希釈し、水、1 規定塩酸水溶液、および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム

で乾燥し、減圧下溶媒を留去後、得られた残渣をジイソプロピルエーテルとヘキサンからなる混合溶媒から再結晶し、標題化合物 (11.2 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.72 (1H, dt, $J=8.3, 1.5$ Hz), 7.77 (1H, dt, $J=8.3, 1.6$ Hz), 7.82 (1H, dt, $J=9.7, 1.5$ Hz), 13.45 (1H, s).

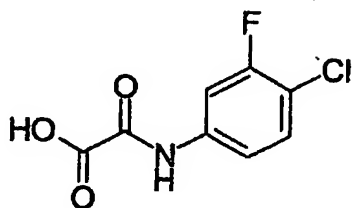
[参考例282] 2-(4-クロロ-3-フルオロアニリノ)-2-オキソ酢酸
メチル エステル



参考例265に記載された方法と同様にして、参考例281で得た化合物をクルチウス転移反応後、クロロオキソ酢酸 メチル エステルと縮合することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.99 (3H, s), 7.25-7.27 (1H, m), 7.39 (1H, t, $J=8.5$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J=10.4, 2.4$ Hz), 8.90 (1H, br. s).

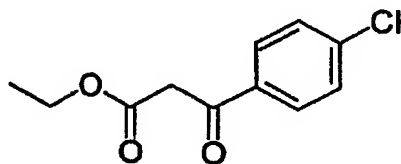
[参考例283] 2-(4-クロロ-3-フルオロアニリノ)-2-オキソ酢酸



参考例268に記載された方法と同様にして、参考例282で得た化合物より標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.52 (1H, t, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.63 (1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{ Hz}$), 7.88 (1H, dd, $J=12.0, 2.2\text{ Hz}$), 10.83 (1H, br. s).

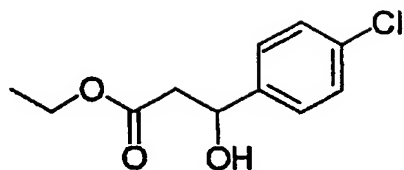
[参考例284] 3-(4-クロロフェニル)-3-オキソプロピオン酸 エチル エステル



マロン酸 エチル カリウム (8.2 g) の酢酸 エチル エステル (100 ml) 懸濁液に、氷冷下トリエチルアミン (17 ml) および塩化マグネシウム (5.5 g) を加え、徐々に室温に戻しながら18時間攪拌した。一方、4-クロロ安息香酸 (5.0 g)、塩化チオニル (12 ml)、N, N-ジメチルホルムアミド (1 滴)、およびトルエン (100 ml) からなる懸濁液を、1時間加熱還流した後、反応液を濃縮した。得られた残渣を酢酸 エチル エステルに溶解し、氷冷下上記反応液に滴下し加え、徐々に室温に戻しながら18時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、30分間攪拌後有機層を分取した。得られた有機層を、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) にて分離、精製し、標題化合物 (6.4 g) を得た。

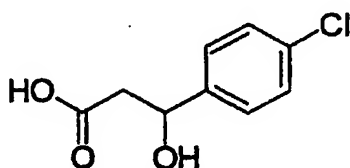
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.96 (2H, s), 4.21 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.46 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.89 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$).

[参考例285] 3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸 エチル エステル



参考例 284 で得た化合物 (1.0 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (0.2 g) を少量ずつ加え、徐々に室温に戻しながら 2 時間攪拌した。反応液に 10% クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルエステルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) にて分離、精製し、標題化合物 (0.56 g) を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.70 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 2.71 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 3.37 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 4.18 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 5.09–5.13 (1H, m), 7.30–7.35 (5H, m).

[参考例 286] 3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸



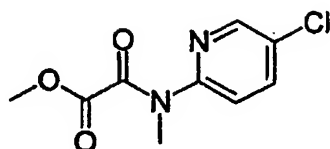
参考例 268 に記載された方法と同様にして、参考例 285 で得た化合物より標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.25–3.32 (1H, m), 4.89–4.95 (1H, m), 5.45–5.53 (1H, m), 7.35–7.36 (5H, m), 12.11–12.18 (1H, m).

MS (ESI, 陰イオン) m/z : 198 (M-H) $^-$.

[参考例 287] 2-[(5-クロロピリジン-2-イル)(メチル)アミノ]

－２－オキソ酢酸 メチル エステル

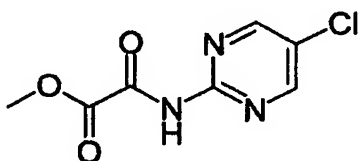


参考例 243 に記載された方法と同様にして、５－クロロ－N－メチル－２－ピリジンアミンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.43 (3H, s), 3.81 (3H, s), 7.08 (1H, br. s), 7.68–7.78 (1H, m), 8.27 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 229 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

〔参考例 288〕 ２－〔（５－クロロピリミジン－２－イル）アミノ〕－２－オキソ酢酸 メチル エステル

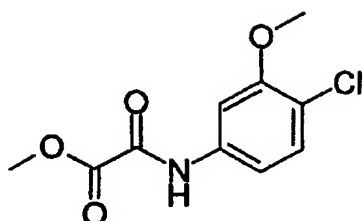


参考例 243 に記載された方法と同様にして、２－アミノ－５－クロロピリミジンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.00 (3H, s), 8.63 (2H, s), 9.58 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 215 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

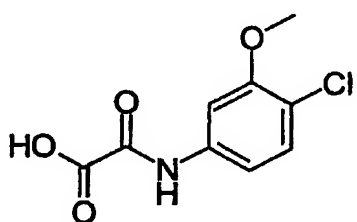
〔参考例 289〕 ２－（４－クロロ－３－メトキシアニリノ）－２－オキソ酢酸
メチル エステル



参考例 270 に記載された方法と同様にして 2-クロロ-5-ニトロアニソールを還元し、アミノ体を得た後、参考例 243 に記載された方法と同様にして、クロロオキシ酢酸 メチル エステルと縮合し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.93 (3H, s), 3.98 (3H, s), 7.00 (1H, dd, $J=8.5, 2.4\text{ Hz}$), 7.33 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.89 (1H, br. s).

[参考例 290] 2-(4-クロロ-3-メトキシアニリノ)-2-オキシ酢酸

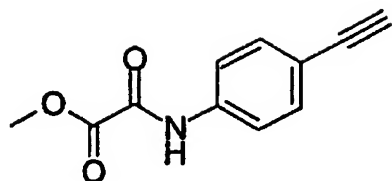


参考例 268 に記載された方法と同様にして、参考例 289 で得た化合物を加水分解することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.81 (3H, s), 7.36 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 10.79 (1H, s).

MS (ESI, 陰イオン) m/z : 228 (M-H) $^-$.

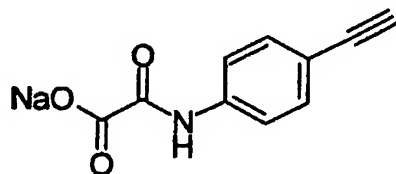
[参考例 291] 2-(4-エチルアニリノ)-2-オキシ酢酸 メチル エステル



参考例 2 4 3 に記載された方法と同様にして、4-エチルアニリンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.09 (1H, s), 3.98 (3H, s), 7.50 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.62 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.89 (1H, br. s).

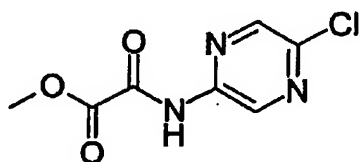
[参考例 2 9 2] 2-((4-エチルアニリン)-2-オキソ酢酸 ナトリウム塩



参考例 2 5 6 に記載された方法と同様にして、参考例 2 9 1 で得た化合物を水酸化ナトリウムで加水分解することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.06 (1H, s), 7.39 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.80 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 10.33 (1H, br. s).

[参考例 2 9 3] 2-[(5-クロロピラジン-2-イル)アミノ]-2-オキソ酢酸 メチル エステル

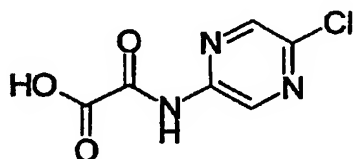


参考例 243 に記載された方法と同様にして、文献 (Sato, Nobuhirō, J. Heterocycl. Chem. 1982, 19 (3), 673-4) に従って合成した 2-アミノ-5-クロロピラジン及びクロロオキシ酢酸メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.02 (3H, s), 8.35 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 9.37 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 9.41 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 216 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例 294] 2-[(5-クロロピラジン-2-イル) アミノ] -2-オキシ酢酸

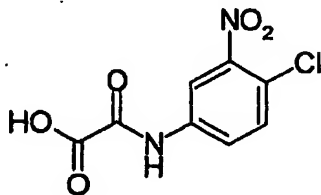


参考例 268 に記載された方法と同様にして、参考例 293 で得た化合物より、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.62 (1H, s), 9.02 (1H, br. s), 11.30 (1H, s).

MS (EI) m/z : 201 M^+ .

[参考例 295] 2-(4-クロロ-3-ニトロアニリノ) -2-オキシ酢酸



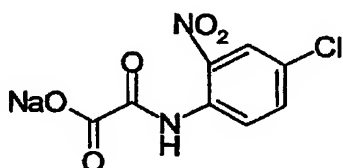
参考例 243 に記載された方法と同様にして、4-クロロ-3-ニトロアニリンとクロロオキシ酢酸メチル エステルを縮合した後、参考例 268 に記載し

た方法と同様に加水分解し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.76 (1H, dd, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.04 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 8.55 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.24 (1H, s). カルボン酸のプロトン見えず。

MS (EI) m/z : 244 M^+ .

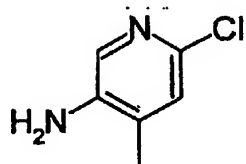
[参考例296] 2-(4-クロロ-2-ニトロアニリン)-2-オキソ酢酸 ナトリウム塩



参考例243に記載された方法と同様にして、4-クロロ-2-ニトロアニリンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルを縮合した後、参考例256に記載した方法と同様に加水分解し、得られた残渣をメタノールに溶かし、1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、生じた沈殿をろ取することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.84 (1H, dd, $J=9.0, 2.5\text{ Hz}$), 8.20 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 8.67 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 11.89 (1H, s).

[参考例297] 6-クロロ-4-メチル-3-ピリジンアミン



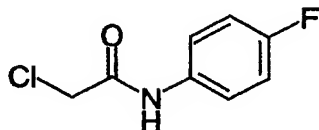
2-クロロ-4-メチル-5-ニトロピリジン (173mg) をエタノール (5ml) に溶解し、触媒量のラネーニッケルを加えて水素雰囲気下室温で9時間攪拌した。触媒をろ去し、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムク

ロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝3：2）で精製し、標題化合物（113mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.13 (3H, s), 3.85 (2H, br. s), 6.96 (1H, s), 7.74 (1H, s).

MS (EI) m/z : 142 M^+ .

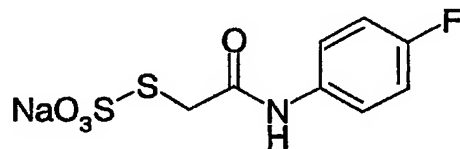
[参考例298] 2-クロロ-N-(4-フルオロフェニル)アセトアミド



参考例261に記載された方法と同様にして、p-フルオロアニリンより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.19 (2H, s), 7.05 (2H, t, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.51 (2H, dd, $J=9.1, 4.7\text{ Hz}$), 8.19 (1H, br. s).

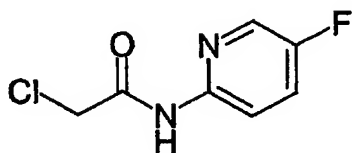
[参考例299] S-[2-(4-フルオロアニリノ)-2-オキソエチル]チオ硫酸 ナトリウム塩



参考例262に記載された方法と同様にして、参考例298で得た化合物より、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.72 (2H, s), 7.14 (2H, t, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.56 (2H, dd, $J=9.0, 5.1\text{ Hz}$), 10.21 (1H, s).

[参考例300] 2-クロロ-N-(5-フルオロピリジン-2-イル) アセト
アミド

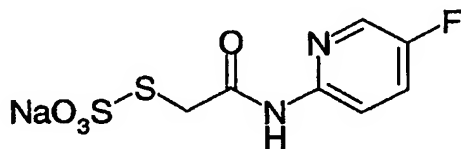


参考例263に記載された方法と同様にして、2-アミノ-5-フルオロピリジンより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.35 (2H, s), 7.74–7.82 (1H, m), 8.10 (1H, dd, $J=9.0, 4.2\text{ Hz}$), 8.36 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$), (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 188 ($M+H$) $^+$.

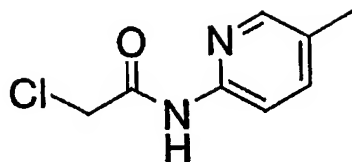
[参考例301] S-{2-[(5-フルオロピリジン-2-イル) アミノ] -
2-オキソエチル} チオ硫酸 ナトリウム塩



参考例264に記載された方法と同様にして、参考例300で得た化合物より、
標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.75 (2H, s), 7.67–7.77 (1H, m), 8.07 (1H, dd, $J=9.2, 4.2\text{ Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$), 10.48 (1H, s).

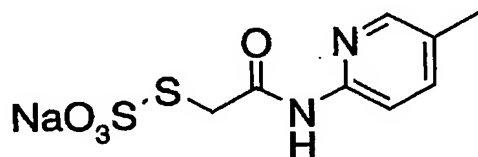
[参考例302] 2-クロロ-N-(5-メチルピリジン-2-イル) アセトア
ミド 塩酸塩



参考例 261 に記載された方法と同様にして、2-アミノ-5-ピコリンより、
標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.30 (3H, s), 4.40 (2H, s), 7.83 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.91 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.21 (1H, s), 11.40 (1H, s).

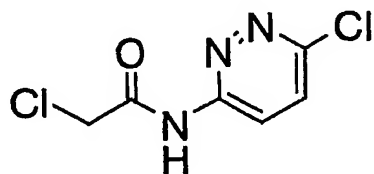
[参考例 303] S-{2-[(5-メチルピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソエチル} チオ硫酸 ナトリウム塩



参考例 264 に記載された方法と同様にして、参考例 302 で得た化合物より、
標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.24 (3H, s), 3.74 (2H, s), 7.59 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.12 (1H, s), 10.26 (1H, s).

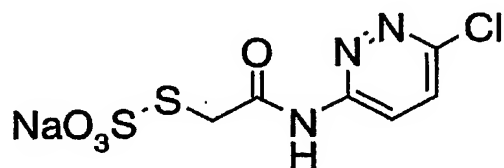
[参考例 304] 2-クロロ-N-(6-クロロピリダジン-3-イル)アセト
アミド



3-アミノ-6-クロロピリダジン (10.4 g) をN, N-ジメチルホルムアミド (200 ml) に溶かし、クロロアセチルクロリド (7.48 ml) を加え室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。析出した固体をろ取し、酢酸エチル、水で洗浄し、標題化合物 (9.39 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.30 (2H, s), 7.56 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 8.51 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 9.68 (1H, br. s).

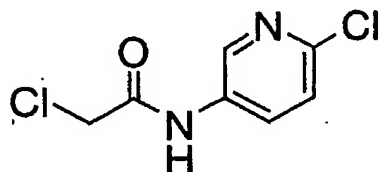
[参考例305] S- {2- [(6-クロロピリダジン-3-イル) アミノ] -2-オキソエチル} チオ硫酸 ナトリウム塩



参考例264に記載された方法と同様にして、参考例304で得た化合物より、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.84 (2H, s), 7.87 (1H, d, $J=9.4\text{ Hz}$), 8.36 (1H, d, $J=9.4\text{ Hz}$), 11.21 (1H, br. s).

[参考例306] 2-クロロ-N-(6-クロロピリジン-3-イル) アセトアミド

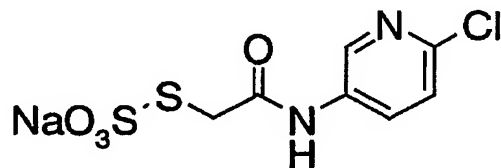


参考例304に記載された方法と同様にして、5-アミノ-2-クロロピリジ

ンより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.22 (2H, s), 7.34 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.14 (1H, dd, $J=8.5, 2.7\text{ Hz}$), 8.30 (1H, br. s), 8.45 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$).

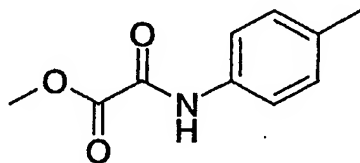
[参考例307] S- {2- [(6-クロロピリジン-3-イル) アミノ] -2-オキソエチル} チオ硫酸 ナトリウム塩



参考例264に記載された方法と同様にして、参考例306で得た化合物より、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.77 (2H, s), 7.47 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.04 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$), 8.57 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 10.51 (1H, s).

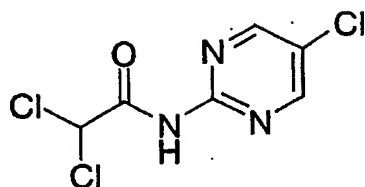
[参考例308] 2-オキソ-2-(4-トルイジノ) 酢酸 メチル エステル



参考例243に記載された方法と同様にして、p-トルイジンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 194 ($M+H$) $^+$.

[参考例309] 2,2-ジクロロ-N-(5-クロロピリミジン-2-イル) アセトアミド

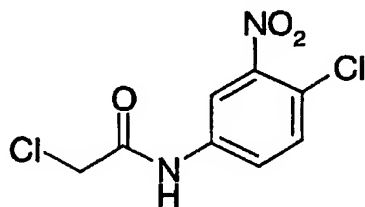


2-アミノ-5-クロロピリミジン (1.30 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液に、ジクロロアセチルクロリド (1.44 ml)、炭酸水素ナトリウム (1.26 g) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に塩化メチレン、水を加えて分液した。水層から塩化メチレンで抽出し、有機層を合わせて水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：1) で精製した。得られた白色個体をヘキサノージエチルエーテル (4：1) の混合溶媒でスラリー洗浄後、ろ取し、標題化合物 (1.24 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (δ : 6.43 (1H, br. s), 8.65 (2H, s), 9.07 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 240 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例310] 2-クロロ-N-(4-クロロ-3-ニトロフェニル) アセトアミド

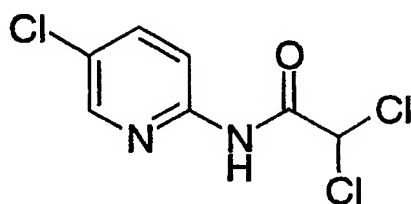


参考例309の方法と同様にして、4-クロロ-3-ニトロアニリンとクロロアセチルクロリドから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (δ : 4.23 (2H, s), 7.54 (1H, d, J=

8.8 Hz), 7.74 (1H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz), 8.22 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.39 (1H, br. s).

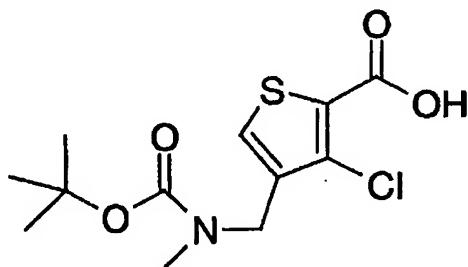
[参考例311] 2,2-ジクロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセタミド



参考例304に記載された方法と同様にして、2-アミノ-5-クロロピリジンより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.06 (1H, s), 7.73 (1H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz), 8.15 (1H, dd, $J=9.0, 0.5$ Hz), 8.30 (1H, dd, $J=2.5, 0.5$ Hz), 8.78 (1H, s). $\text{MS (ESI)} m/z$: 239 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例312] 4-{[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]メチル}-3-クロロ-2-チオフエンカルボン酸

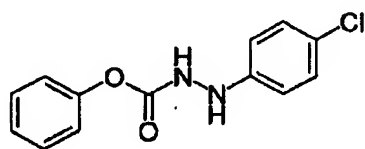


メチルアミン (2モル/L テトラヒドロフラン溶液, 27ml) のテトラヒドロフラン (30ml) 溶液に、参考例94で得た化合物 (2.92g) のテトラヒドロフラン (50ml) 溶液を30分間で滴下した。室温で1時間攪拌した

後、反応液を約半分に減圧下濃縮し、ジ-tert-ブチル ジカーボネート（3.0 g）を加え75分間室温で攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチル エステルを加え一晩放置した。水を加えて有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル エステル＝99：1→19：1）で精製し、無色油状物（4.0 g）を得た。この油状物（4.0 g）のメタノール（35 ml）溶液に、水（5 ml）および水酸化ナトリウム（1.2 g）を加え、室温で30分間攪拌した。減圧下反応液を濃縮し、残渣に氷水を加えた後、濃塩酸で酸性にして酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、ヘキサンを加えて結晶化し、標題化合物（2.67 g）を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 2.74 (3H, br. s), 4.14 (2H, br. s), 7.40 (0.5H, br. s), 7.48 (0.5H, br. s).

〔参考例313〕 2-(4-クロロフェニル)-1-ヒドラジンカルボン酸 フェニル エステル



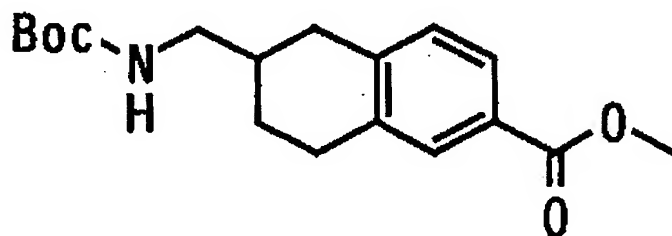
(4-クロロフェニル) ヒドラジン 塩酸塩（3.00 g）をテトラヒドロフラン（50 ml）、ジエチルエーテル（50 ml）及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解させ、有機層を分離後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮することで（4-クロロフェニル）ヒドラジンを褐色固体として得た。これをベンゼン（15 ml）に溶解後、加熱還流させたところに、炭酸ジフェニルエステル（5.22 g）のベンゼン（8.0 ml）溶液を30分間以上かけて滴下した。19時

間還流後、室温まで放冷し、濃縮後、ベンゼン（15 ml）を加え、超音波でサスペンションとし、ヘキサン（50 ml）を加え、30分間攪拌後、不溶物を濾取、乾燥し、標題化合物（1.05 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.86 (1H, br. s), 6.83–6.92 (3H, m), 7.17 (1H, br. s), 7.20–7.32 (4H, m), 7.37 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 263 ($M+H$) $^+$.

[参考例314] (2RS)–2–(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)–6–メトキシカルボニル–1, 2, 3, 4–テトラヒドロナフタレン

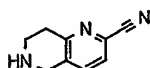


(2RS)–6–メトキシカルボニル–2–トルエンシルホニルオキシメチル–1, 2, 3, 4–テトラヒドロナフタレン（2.56 g）をジメチルホルムアミド（25 ml）に溶解し、アジ化ナトリウム（0.92 g）を加えて、外温約50℃にて14時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈後水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さをテトラヒドロフラン（35 ml）に溶解し、トリフェニルホスフィン（1.82 g）を加えて、外温約50℃にて21時間攪拌した。約28%アンモニア水（15 ml）を加えて3時間攪拌後、反応液を減圧濃縮してエーテルで抽出し、希塩酸を加えて酸性として水層を分取した。これに希水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性としてジクロロメタンで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをジクロロメタン（15 ml）に溶解し、氷冷下ジ-tert-ブ

チルジカーボネート (1.80 g) のジクロロメタン溶液 (ジクロロメタン 5 ml) を加えて室温にて 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラム (シリカゲル 30 g, ジクロロメタン～ジクロロメタン:メタノール=50:1) で精製し、n-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶して、無色結晶 (1.56 g, 71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40–1.60 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.90–2.10 (2H, m), 2.50 (1H, dd, $J=17.1, 10.7\text{ Hz}$), 2.70–3.00 (3H, m), 3.10–3.30 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.68 (1H, br), 7.12 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.70–7.80 (2H, m).

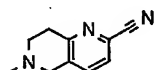
[参考例 315] 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ [1, 6] ナフチリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩



参考例 219 で得た化合物 (3.74 g) の塩化メチレン (5.0 ml) 溶液に 4 規定塩酸-ジオキサン溶液 (14 ml) を加え、室温で 65 分間、40℃で 40 分間攪拌した。反応液に 4 規定塩酸-ジオキサン溶液 (8 ml) を追加し、さらに 45℃で 75 分間攪拌した。反応液に酢酸エチルエステルを加えて、析出している粉末を濾取し、標題化合物 (3.20 g) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.14 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.50–3.70 (2H, m), 4.40 (2H, s), 7.93 (1H, s), 8.30 (1H, s), 9.49 (1H, br s).

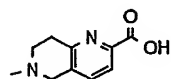
[参考例 316] 6-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ [1, 6] ナフチリジン-2-カルボニトリル



参考例 4 に記載された方法と同様にして、参考例 3 1 5 で得た化合物を反応させ、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2. 4 9 (3H, s), 2. 8 1 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 3. 1 0 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 3. 7 1 (2H, s), 7. 4 4 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7. 4 7 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$).

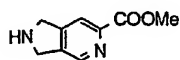
[参考例 3 1 7] 6-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ [1, 6] ナフチリジン-2-カルボン酸 塩酸塩



参考例 3 1 6 で得た化合物 (2. 4 6 g) に濃塩酸 (1 2 ml) を加えて 1 0 0 - 1 1 0 °C で 5. 5 時間加熱した。反応液に水を加えて減圧下濃縮後、水を加え、1 規定水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした。その溶液を約半分に濃縮し、1 規定塩酸で中和後、減圧下溶媒を留去した。残渣にエタノールを加えて、4 0 - 5 0 °C で加温し、セライトを通して不溶物を除去した。濾液を減圧下濃縮し、残渣をエタノールに溶解後、1 規定塩酸エタノール溶液 (1 8 ml) を加えて、減圧下溶媒を留去した。残渣に酢酸 エチル エステルを加えて、不溶物を濾取し、粗製の標題化合物 (2. 3 3 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2. 9 3 (3H, s), 3. 1 6 (1H, d, $J=16.4\text{ Hz}$), 3. 3 7 - 3. 8 0 (3H, m), 4. 3 5 - 4. 4 7 (1H, m), 4. 5 9 (1H, d, $J=16.8\text{ Hz}$), 7. 8 3 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7. 9 3 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$).

[参考例 3 1 8] 2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボン酸 メチル エステル 塩酸塩

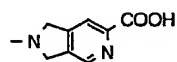


2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボン酸 エチル エステル (Chem. Commun., 2001年, 1102頁) (6.41 g) を48%臭化水素酸 (40 ml) に懸濁し、この懸濁液にフェノール (3.29 g) を加え3.5時間加熱還流した。室温まで放置した後、ジエチルエーテルおよび水を加えて分液し、水層を減圧下濃縮乾固した。得られた橙色粉末を酢酸 エチル エステルで洗浄して2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボン酸の臭化水素酸塩の粗精製物を得た。この臭化水素酸塩をメタノール (150 ml) に懸濁し、この懸濁液に塩化チオニル (10 ml) を加えて終夜加熱還流した。減圧下、溶媒を留去した後、得られた残渣に酢酸 エチル エステル (100 ml) およびメタノール (1 ml) を加えて析出した沈殿を濾取して標題化合物 (3.96 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.90 (3H, s), 4.58–4.67 (4H, m), 8.16 (1H, s), 8.76 (1H, s), 10.49 (2H, br s).

MS (ESI) m/z : 179 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例319] 2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボン酸 塩酸塩



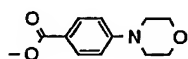
参考例318で得た化合物 (3.53 g) を塩化メチレン (100 ml) に懸濁し、この懸濁液に室温で酢酸 (1.83 g)、ホルムアルデヒド水溶液 (37% 溶液, 1.85 ml) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (4.83 g) を順次加えた。室温で1時間攪拌後、反応混液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および塩化メチレンを加え分液した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下留去し褐色油状物質を得た。この油状物質にヘキサン (20

0 ml) およびジエチルエーテル (1 ml) を加え、上澄み液を減圧下溶媒留去した。得られた淡黄色粉末と 6 規定塩酸 (40 ml) の混合物を 2 時間加熱還流し、室温まで放置した。減圧下、溶媒を留去し、トルエンを加えて濃縮した。得られた残渣に酢酸 エチル エステルを加えて濃縮し、析出した沈殿物を酢酸 エチル エステルで洗浄して標題化合物 (3.32 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.01 (3H, s), 4.48–4.60 (2H, m), 4.83–4.96 (2H, m), 8.14 (1H, s), 8.75 (1H, s), 12.09 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 179 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例 320] 4-(モルホリン-4-イル)安息香酸 メチル エステル

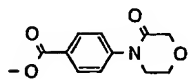


メタノール (10 ml) を氷冷し、ここに塩化チオニル (436 μl) を滴下した。この溶液に、4-モルホリノ安息香酸 (207 mg) を加えて、1.5 時間加熱還流した後に、溶媒を減圧下に留去した。残渣に塩化メチレン、水を加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、白色固体 (215 mg) として標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.28 (4H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 3.84–3.87 (7H, m), 6.84–6.89 (2H, m), 7.91–7.97 (2H, m).

MS (ESI) m/z : 222 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例 321] 4-(3-オキソモルホリン-4-イル)安息香酸 メチル エステル



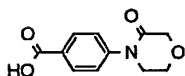
参考例 320 で得た化合物 (207 mg) を塩化メチレン (10 ml) に溶解し

、ベンジルトリエチルアンモニウム クロリド (639mg)、過マンガン酸カリウム (222mg) を加えて、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル=1：2) で精製し、白色固体 (41mg) として標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.80–3.83 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.03–4.07 (2H, m), 4.36 (2H, s), 7.45–7.49 (2H, m), 8.06–8.10 (2H, m).

MS (ESI) m/z : 236 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例322] 4-(3-オキシモルホリン-4-イル) 安息香酸

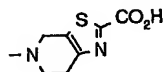


参考例268に記載された方法と同様にして、参考例321で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.78–3.82 (2H, m), 3.97–4.01 (2H, m), 4.23 (2H, s), 7.55–7.59 (2H, m), 7.95–7.98 (2H, m), 12.97 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 220 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

[参考例323] 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 塩酸塩

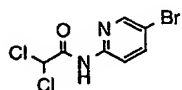


参考例5で得た化合物 (3.00g) に、1規定塩酸エタノール溶液 (36ml) を加え、室温で1時間攪拌した。析出している結晶をろ過し、エタノール (9ml) で洗浄した。湿体を室温下減圧乾燥し、標題化合物 (2.76g) を微赤

褐色の結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 3.15 (3H, s), 3.22–3.33 (2H, m), 3.60–3.70 (1H, m), 3.88–3.96 (1H, m), 4.51–4.57 (1H, d, $J=16.0\text{ Hz}$), 4.82–4.88 (1H, d, $J=16.0\text{ Hz}$).

[参考例324] N-(5-ブロモピリジン-2-イル)-2,2-ジクロロアセトアミド 塩酸塩

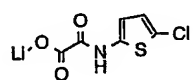


2-アミノ-5-ブロモピリジン (8.65 g) の酢酸 エチル エステル溶液に室温でジクロロアセチルクロリド (6.25 ml) を滴下し、室温にて20時間攪拌した。析出した固体を濾取し、酢酸 エチル エステルで洗浄、減圧下乾燥して標題化合物 (15.0 g) を淡橙色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.78 (1H, br s), 8.02 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.09–8.13 (1H, m), 8.51–8.54 (1H, m), 11.45 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 283 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例325] 2-[(5-クロロチエン-2-イル)アミノ]-2-オキソ酢酸 リチウム塩

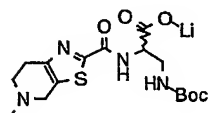


参考例256に記載された方法と同様にして、参考例265で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.66–6.78 (1H, m), 6.84 (1H, d, $J=3.9\text{ Hz}$), 11.59 (1H, br s).

[参考例326] 3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-{[

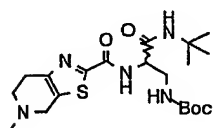
(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} プロパン酸 リチウム塩



参考例 15 で得た化合物 (15.2 g) のテトラヒドロフラン (170 ml) 溶液に水酸化リチウム (0.917 g)、水 (22 ml) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮乾固し、標題化合物 (14.3 g) を淡橙色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.34 (9H, s), 2.38 (3H, s), 2.69–2.77 (2H, m), 2.80–2.86 (2H, m), 3.10–3.20 (1H, m), 3.30–3.42 (1H, m), 3.65 (2H, s), 3.80–3.88 (1H, m), 5.98–6.64 (1H, m), 8.24 (1H, d, $J=5.9\text{ Hz}$).

[参考例 327] 3-(tert-ブチルアミノ)-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ}-3-オキソプロピルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



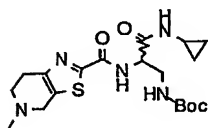
参考例 326 で得た化合物 (390 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、tert-ブチルアミン (0.105 ml)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (288 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (135 mg) を加え室温にて 2 日間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) と塩

化メチレン (50 ml) を加えて分液した。水層を塩化メチレン (50 ml) で抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=50：3) で精製し、標題化合物 (117 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (9H, s), 1.44 (9H, s), 2.51 (3H, s), 2.81–2.82 (2H, m), 2.89–2.95 (2H, m), 3.49–3.56 (1H, m), 3.59–3.77 (3H, m), 4.44–4.52 (1H, m), 5.26 (1H, br s), 6.53 (1H, br s), 8.19 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 440 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[参考例328] 3-シクロプロピルアミノ-2- { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} -3-オキソプロピルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



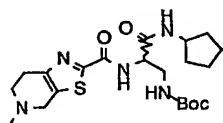
参考例326で得た化合物 (390 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解し、シクロプロピルアミン (69.2 μl)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (135 mg)、4規定塩酸ジオキサン溶液 (500 μl)、1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (300 mg) を加え、室温で20時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=49：1→24：1) で精製し、標題化合物 (331 mg) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.50–0.54 (2H, m), 0.74–0

. 78 (2H, m), 1.42 (9H, s), 2.51 (3H, s), 2.67-2.72 (1H, m), 2.81 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 2.91 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 3.55-3.72 (2H, m), 3.72 (2H, s), 4.52 (1H, dd, $J=11.5, 4.9$ Hz), 5.25 (1H, br s), 6.81 (1H, s), 8.20 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 424 (M+H)⁺.

[参考例329] 3-(シクロペンチルアミノ)-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-オキソプロピルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

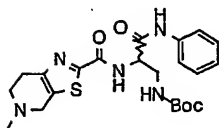


参考例327に記載された方法と同様にして、参考例326で得た化合物とシクロペンチルアミンから標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.40-1.48 (10H, m), 1.51-1.77 (4H, m), 1.88-2.11 (3H, m), 2.51 (3H, s), 2.82 (2H, t, $J=5.7$ Hz), 2.92 (2H, t, $J=5.7$ Hz), 3.50-3.60 (1H, m), 3.61-3.78 (3H, m), 4.10-4.22 (1H, m), 4.53-4.61 (1H, m), 5.33 (1H, br s), 6.78 (1H, s), 8.12-8.28 (1H, m)

MS (ESI) m/z : 452 (M+H)⁺.

[参考例330] 3-アニリノ-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-オキソプロピルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

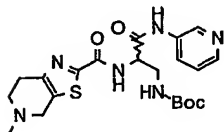


参考例 3 2 7 に記載された方法と同様にして、参考例 3 2 6 で得た化合物とアニリンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 45 (9H, s), 2. 51 (3H, s), 2. 80–2. 86 (2H, m), 2. 90–2. 97 (2H, m), 3. 57–3. 83 (4H, m), 4. 68–4. 77 (1H, m), 5. 43 (1H, br s), 7. 11 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7. 31 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7. 55 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8. 38 (1H, br s), 9. 14 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 460 ($M+H$) $^+$.

[参考例 3 3 1] 2- { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } -3-オキソ-3- [(ピリジン-3-イル) アミノ] プロピルカルバミン酸 tert-ブチルエステル



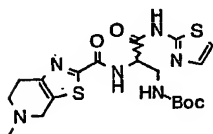
参考例 3 2 7 に記載された方法と同様にして、参考例 3 2 6 で得た化合物と 3-アミノピリジンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 47 (9H, s), 2. 52 (3H, s), 2. 84 (2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 2. 94 (2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 3. 58–3. 68 (1H, m), 3. 75 (2H, br s), 3. 77–3. 86 (1H, m), 4. 72 (1H, dd, $J=10.9, 4.8\text{Hz}$), 5. 42 (1H, br s), 7. 24–7. 28 (1H, m), 8. 07–

8.12 (1H, m), 8.36 (1H, dd, $J=4.9, 1.5$ Hz), 8.39–8.47 (1H, br), 8.67–8.72 (1H, m), 9.47–9.55 (1H, br).

MS (ESI) m/z : 461 ($M+H$)⁺.

[参考例332] 2- { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } -3- [(チアゾール-2-イル) アミノ] -3-オキソプロピルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

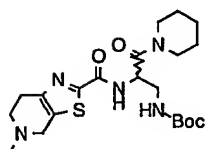


参考例328に記載された方法と同様にして、参考例326で得られた化合物と2-アミノチアゾールから標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.43 (9H, s), 2.51 (3H, s), 2.83 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 2.92 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 3.73 (2H, s), 3.73–3.80 (2H, m), 4.84–4.90 (1H, m), 5.30 (1H, s), 6.99 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 7.49 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 8.47 (1H, s), 10.88 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 467 ($M+H$)⁺.

[参考例333] 2- { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } -3-オキソ-3- (ピペリジン-1-イル) プロピルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

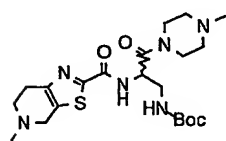


参考例 3 2 7 に記載された方法と同様にして、参考例 3 2 6 で得た化合物とピペリジンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 42 (9H, s), 1. 51–1. 75 (6H, m), 2. 50 (3H, s), 2. 78–2. 86 (2H, m), 2. 88–2. 96 (2H, m), 3. 32–3. 69 (6H, m), 3. 71 (2H, s), 5. 17 (1H, br s), 5. 29 (1H, br s), 8. 17 (1H, d, $J=7.1\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 452 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[参考例 3 3 4] 3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-オキソプロピルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

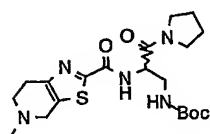


参考例 3 2 7 に記載された方法と同様にして、参考例 3 2 6 で得た化合物とN-メチルピペラジンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 42 (9H, s), 2. 26–2. 56 (10H, m), 2. 82 (2H, t, $J=5.6\text{ Hz}$), 2. 93 (2H, t, $J=5.6\text{ Hz}$), 3. 31–3. 41 (1H, m), 3. 52–3. 76 (7H, m), 5. 05–5. 22 (2H, m), 8. 07 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 467 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[参考例335] 2- { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } -3-オキソ-3- (ピロリジン-1-イル) プロピルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

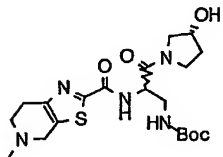


参考例327に記載された方法と同様にして、参考例326で得た化合物とピロリジンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (9H, s), 1.82-2.06 (4H, m), 2.51 (3H, s), 2.82 (2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 2.93 (2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 3.38-3.74 (8H, m), 4.94-5.02 (1H, m), 5.17 (1H, br s), 8.03 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$).

MS (ESI) m/z : 438 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例336] 3- [(3R) -3-ヒドロキシピロリジン-1-イル] -2- { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } -3-オキソプロピルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



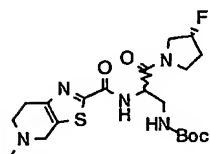
参考例327に記載された方法と同様にして、参考例326で得た化合物と (R) - (+) -3-ピロリジノールから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (9H, s), 1.70-2.20 (3H, m), 2.50 (3H, s), 2.75-2.87 (2H, m), 2.87

−2.98 (2H, m), 3.35−4.02 (8H, m), 4.35−4.60 (1H, m), 4.80−5.04 (1H, m), 5.14−5.35 (1H, m), 7.98−8.32 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 454 (M+H)⁺.

[参考例337] 3-[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-オキソプロピルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



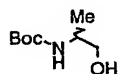
(S) - (-) - 1-ベンジル-3-ピロリジノール (5.32 mg) の塩化メチレン溶液 (10 ml) に窒素雰囲気下、−78℃にて (ジエチルアミノ) サルファトリフルオリド (476 μl) を滴下し、攪拌しながら10分後に0℃、更に25分後に室温に昇温した。室温で25分間攪拌した後、反応を0℃にて水でクエンチした。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=30:1) にて粗精製し (3R)-1-ベンジル-3-フルオロピロリジンを含む茶色油状物質を得た。これをオートクレーブ中、メタノール (10 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (0.50 g) を加え水素雰囲気下 (5気圧)、室温にて22.5時間攪拌した。反応液に水酸化パラジウム炭素 (0.200 g) を加え水素雰囲気下 (5気圧)、室温にて22.5時間攪拌し、更に6気圧で4日間攪拌した。反応液に1規定塩酸 (3 ml) を加えて濾過し、濾液を減圧濃縮して未精製の (3R)-3-フルオロピロリジン 塩酸塩を得た。(3R)-3-フルオロピロリジン 塩酸塩と参考例326で得た化合物 (291 mg)

をN, N-ジメチルホルムアミド (8 ml) に溶解し、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (286 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (151 mg)、及びトリエチルアミン (104 μ l) を加え室温にて14.5時間攪拌した。反応液にクロロホルム/メタノール (5/1) を加え、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール:クロロホルム=97:3) にて精製し、標記化合物 (261 mg) を淡黄色泡状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (9H, s), 1.87-2.45 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.75-2.87 (2H, m), 2.87-2.98 (2H, m), 3.35-4.09 (8H, m), 4.87-5.42 (3H, m), 7.82-8.18 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 456 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【参考例338】 2-ヒドロキシ-1-メチルエチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



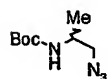
DL-2-アミノ-1-プロパノール (3.76 g) の塩化メチレン (50.0 ml) 溶液にジ-tert-ブチル ジカーボネート (11.5 g) の塩化メチレン (50.0 ml) 溶液を氷冷下滴下した。反応液を室温で5日間攪拌した後、塩化メチレン (50.0 ml) で希釈し、この溶液を10%クエン酸水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=98:2 \rightarrow 97:3) で精製し、標記化合物 (7.75 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.4

5 (9H, s), 2.80 (1H, s), 3.45–3.54 (1H, m), 3.58–3.67 (1H, m), 3.70–3.83 (1H, m), 4.70 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 176 (M+H)⁺.

[参考例339] 2-アジド-1-メチルエチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

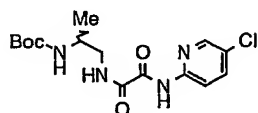


参考例338で得た化合物 (7.73 g) の塩化メチレン (100 ml) 溶液にトリエチルアミン (12.3 ml) を加え、 -78°C に冷却した。この溶液に塩化メタンスルホニル (5.12 ml) を滴下した。この混合物を攪拌しながら3時間かけて 0°C まで昇温し、 0°C にて更に1時間攪拌した。反応液に水 (50.0 ml) を加え塩化メチレン (100 ml \times 2回) で抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮して得られた白色固体をN-メチルピロリドン (100 ml) に溶解した。この溶液にアジ化ナトリウム (8.60 g) を加え、 80°C にて3時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水 (50.0 ml) と酢酸 エチル エステル (100 ml) を加え分液し、水層を酢酸 エチル エステル (100 ml) で抽出した。有機層を合わせて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸 エチル エステル=4:1) で精製し、標題化合物 (6.31 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.45 (9H, s), 3.32 (1H, dd, $J=12.1, 4.5\text{ Hz}$), 3.36–3.46 (1H, m), 3.85 (1H, s), 4.56 (1H, s).

[参考例340] 2-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]}-2

－オキソアセチル} アミノ) －1－メチルエチルカルバミン酸 tert－ブチル エステル

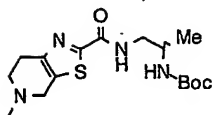


参考例 339 で得た化合物 (1.00 g) のメタノール (30 ml) 溶液に 10 %パラジウム炭素 (100 mg) を加え水素雰囲気下、室温にて 14 時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、参考例 9 で得た化合物 (1.12 g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (1.15 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.676 g) を加え、室温にて終夜攪拌後、40°C で 4 日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にクロロホルムを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=98：2→95：5) で精製し、標題化合物 (1.01 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.44 (9H, s), 3.29–3.41 (1H, m), 3.42–3.51 (1H, m), 3.91 (1H, br s), 4.55 (1H, br s), 7.71 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$), 7.99 (1H, br s), 8.20 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.31 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 9.73 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 357 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[参考例 341] 1-メチル-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}エチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

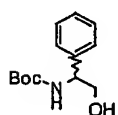


参考例 339 で得た化合物 (1.00 g) のメタノール (30 ml) 溶液に 10 %パラジウム炭素 (100 mg) を加え水素雰囲気下、室温にて 14 時間撹拌した。触媒を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、参考例 5 で得た化合物 (1.02 g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (1.15 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.676 g) を加え、室温にて 4 日間撹拌後、40℃で終夜撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にクロロホルムを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=97：3→95：5) で精製し、標題化合物 (0.863 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.40 (9H, s), 2.51 (3H, s), 2.79–2.85 (2H, m), 2.89–2.94 (2H, m), 3.40–3.53 (2H, m), 3.71 (2H, s), 3.92 (1H, br s), 4.68 (1H, br s), 7.52 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 355 ($M+H$) $^+$.

[参考例 342] 2-ヒドロキシ-1-フェニルエチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



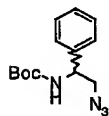
水素化リチウムアルミニウム (2.28 g) の脱水テトラヒドロフラン (114

ml) 懸濁液に2-フェニルグリシン (4.53 g) を0°Cにて徐々に加え、3時間加熱還流した反応液を0°Cに冷却し、水 (4.56 ml) 10%水酸化ナトリウム水溶液 (3.65 ml) を加え、10分間攪拌した。この混合物にN, N-ジメチルアミノピリジン (90.0 mg) 及びジ-tert-ブチルジカーボネート (7.20 g) の塩化メチレン (40.0 ml) 溶液を氷冷下滴下した。室温で4日間攪拌した後、塩化メチレン (50.0 ml) で希釈し、無水硫酸ナトリウムパッドを通した濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=100:1→50:1) で精製し、標題化合物 (3.82 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 3.80–3.90 (2H, m), 4.78 (1H, br s), 5.21 (1H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 7.24–7.39 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 238 ($M+H$)⁺.

[参考例343] 2-アジド-1-フェニルエチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

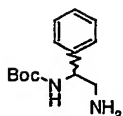


参考例339に記載された方法と同様にして、参考例342で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 3.55–3.70 (2H, m), 4.87 (1H, br s), 5.05 (1H, br s), 7.27–7.41 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 263 ($M+H$)⁺.

[参考例344] 2-アミノ-1-フェニルエチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

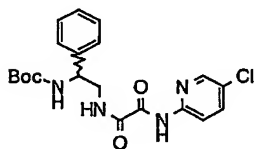


参考例 343 で得た化合物 (940 mg) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に水 (1.0 ml) とトリフェニルホスフィン (1.13 g) を加え、室温にて 2 日間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール：濃アンモニア水 = 100 : 10 : 1) で精製し、標題化合物 (558 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (9H, s), 2.95–3.06 (2H, m), 4.65 (1H, br s), 5.31 (1H, br s), 7.21–7.40 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 237 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[参考例 345] 2-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] -2-オキソアセチル} アミノ) -1-フェニルエチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

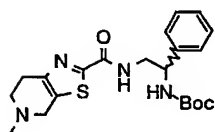


参考例 344 で得た化合物 (178 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、参考例 9 で得た化合物 (186 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (217 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (112 mg) を加え、室温にて 3 日間撹拌後、40°C で 6 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にクロロホルムを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10% クエン酸水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール = 100 : 1) で精製し、標

題化合物 (239mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (9H, s), 3.72 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 4.90 (1H, br s), 5.12 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.28–7.42 (5H, m), 7.71 (1H, dd, $J=8.2, 2.4\text{Hz}$), 7.90 (1H, br s), 8.18 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.32 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 9.71 (1H, s).
 MS (ESI) m/z : 419 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例346] 2- { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } -1-フェニルエチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

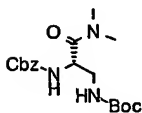


参考例344で得た化合物 (350mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) に溶解し、参考例5で得た化合物 (333mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (426mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (220mg) を加え、室温にて3日間攪拌後、40℃で6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にクロロホルムを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10%クエン酸水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=30:1) で精製し、標題化合物 (503mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (9H, s), 2.51 (3H, s), 2.82 (2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 2.87–2.94 (2H, m), 3.68–3.82 (4H, m), 4.92 (1H, br s), 5.39 (1H, br s), 7.25–7.39 (5H, m), 7.50 (1H, br s)

MS (ESI) m/z : 417 (M+H)⁺.

[参考例347] (1S)-1-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチルカルバミン酸 ベンジル エステル



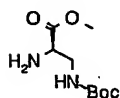
(2S)-2-アミノ-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロパン酸 メチル エステル (Synth. Comm., 1993年, 23巻, 703頁) (1.24 g) を塩化メチレン (50 ml) に溶解し、クロロギ酸 ベンジル エステル (833 μ l)、トリエチルアミン (946 μ l) を加えて室温で15時間攪拌した。反応液に水を加えて分液し、有機層を0.5規定塩酸水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、得られた残渣をテトラヒドロフラン (80 ml)、水 (10 ml) の混合溶媒に溶かした。ここに水酸化リチウム (143 mg) を加えて、室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣をN,N-ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶かしジメチルアミン塩酸塩 (1.39 g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (2.19 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (384 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に塩化メチレン、水を加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステルのみ) で精製し、淡黄色油状物 (1.40 g) として標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.42 (9H, s), 2.92 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.20-3.30 (1H, m), 3.37-3.47

(1H, m), 4.78–4.85 (1H, m), 5.05–5.14 (2H, m), 5.22 (1H, br s), 6.11 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.24–7.34 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 366 (M+H)⁺.

[参考例348] (2R)-2-アミノ-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロパン酸 メチル エステル

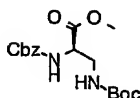


メタノール (120 ml) を氷冷し、ここに塩化チオニル (9.04 ml) を滴下した。0℃のまま10分攪拌した後、(2R)-2,3-ジアミノプロパン酸 (3.50 g) を加え、反応液を室温に戻し、次いで3時間加熱還流した。溶媒を減圧下に留去し、残渣にメタノールを加えて、もう一度溶媒を減圧下に留去した。ここに塩化メチレン (150 ml)、メタノール (100 ml)、トリエチルアミン (13.8 ml) を加えた。この反応液をアルゴン雰囲気下、-78℃に冷却し、ジ-tert-ブチルジカーボネート (5.43 g) の塩化メチレン溶液 (50 ml) を滴下した。反応液を室温に戻し、一晩攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に塩化メチレン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=19：1) で精製し、黄色の油状物 (3.44 g) として標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (9H, s), 1.85 (2H, s), 3.25–3.31 (1H, m), 3.48–3.56 (1H, m), 3.59–3.62 (1H, m), 3.75 (3H, s), 5.09 (1H, br s)

[参考例349] (2R)-2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}

－3－〔(tert-ブトキシカルボニル) アミノ〕プロパン酸 メチル エステル

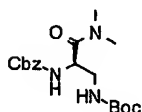


参考例 348 で得た化合物 (3.35 g) を塩化メチレン (100 ml) に溶かし、クロロギ酸 ベンジル エステル (2.82 ml)、トリエチルアミン (3.18 ml) を加えて室温で 15 時間攪拌した。反応液を溶媒を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル = 5 : 2) で精製し、白色固体 (4.45 g) として標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (9H, s), 3.54 (2H, br s), 3.75 (3H, s), 4.40 (1H, br s), 4.91 (1H, br s), 5.11 (2H, s), 5.84 (1H, br s), 7.27–7.36 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 353 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

〔参考例 350〕 (1R)－1－{〔(tert-ブトキシカルボニル) アミノ〕メチル}－2－(ジメチルアミノ)－2-オキソエチルカルバミン酸 ベンジル エステル



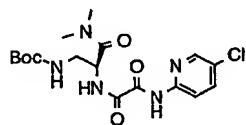
参考例 349 で得た化合物 (2.11 g) をテトラヒドロフラン (80 ml)、水 (10 ml) の混合溶媒に溶かした。ここに水酸化リチウム (151 mg) を加えて、室温で 4 時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣を N, N-ジメチルホルムアミド (70 ml) に溶解しジメチルアミン塩酸塩 (1.47 g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (2.30 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (405 mg) を加え、室温で

晩攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に塩化メチレン、水を加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸 エチル エステル：ヘキサン＝1：1）で精製し、白色固体（2.13 g）として標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 2.94 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.26 (1H, d, $J=12.7\text{ Hz}$), 3.46 (1H, d, $J=12.7\text{ Hz}$), 4.81 (1H, br s), 5.08–5.12 (3H, m), 5.96 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 7.27–7.37 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 366 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例351] (2S)-2-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソアセチル}アミノ)-3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロピルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

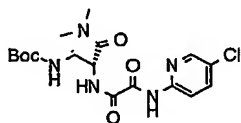


参考例347で得た化合物（550 mg）をエタノール（20 ml）に溶解し、10%パラジウム炭素（200 mg）を加え、室温で14時間攪拌した。パラジウムをろ去し、ろ液を溶媒を減圧下に留去した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド（30 ml）に溶解し、参考例9で得た化合物（373 mg）、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩（579 mg）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（102 mg）を加えた。室温で22時間攪拌した後、溶媒を減圧下に留去し、残渣に塩化メチレン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸

エチル エステル=1:1)で精製し、白色固体(360mg)として標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 2.99 (3H, s), 3.19 (3H, s), 3.29–3.36 (1H, m), 3.50–3.62 (1H, m), 5.00 (1H, br s), 5.08–5.13 (1H, m), 7.72 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{Hz}$), 8.21 (1H, br d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.31 (1H, dd, $J=2.7, 0.7\text{Hz}$), 8.36 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 9.67 (1H, s).

[参考例352] (2R)–2–({2–[(5–クロロピリジン–2–イル)アミノ]–2–オキソアセチル}アミノ)–3–(ジメチルアミノ)–3–オキソプロピルカルバミン酸 tert–ブチル エステル



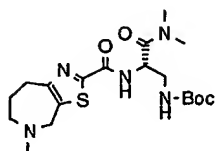
参考例351に記載された方法と同様にして、参考例350で得た化合物を脱保護し、参考例9で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 2.99 (3H, s), 3.19 (3H, s), 3.31–3.38 (1H, m), 3.53–3.61 (1H, m), 5.04–5.15 (2H, m), 7.71 (1H, dd, $J=8.9, 2.6\text{Hz}$), 8.20 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.30 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.41 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 9.69 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 414 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例353] (2S)–3–(ジメチルアミノ)–2–{[(5–メチル–5,6,7,8–テトラヒドロチアゾロ[5,4–c]アゼピン–2–イル)カルボニル]アミノ}–3–オキソプロピルカルバミン酸 tert–ブチル エ

ステル



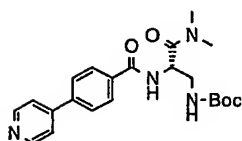
参考例 347 で得た化合物 (1.00 g) のテトラヒドロフラン溶液 (20 ml) に 10% パラジウム炭素 (0.32 g) を加え水素雰囲気下、室温にて 4 時間、攪拌した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣を再度テトラヒドロフラン (20 ml) に溶解し、10% パラジウム (0.5 g) を加えた。反応液を水素雰囲気下で 18 時間攪拌後、濾過し、ろ液を減圧濃縮して淡黄色油状物質を得た。得られた油状物質の一部 (159 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (5 ml) に参考例 80 で得た化合物 (160 mg)、1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (256 mg)、及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (135 mg) を室温にて加えた。反応液を 16 時間攪拌した後、クロロホルム (25 ml) を加え、水 (25 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (25 ml) で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (2% メタノール/クロロホルム) にて精製し、標記化合物 (251 mg) を茶色泡状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (9H, s), 1.71–1.85 (2H, m), 2.35, 2.36 (total 3H, each s), 2.92–3.25 (10H, m), 3.33–3.45 (1H, m), 3.51–3.64 (1H, m), 3.90, 3.91 (total 2H, each s), 5.08–5.24 (2H, m), 8.00–8.13 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 426 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例 354] (2S)-3-(ジメチルアミノ)-3-オキソ-2-{[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]アミノ}プロピルカルバミン酸 ter

t-ブチル エステル

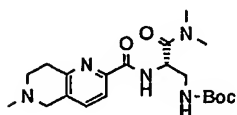


参考例 3 5 3 に記載された方法と同様にして、参考例 3 4 7 で得た化合物を脱保護し、参考例 9 9 で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 43 (9H, s), 3. 01 (3H, s), 3. 22 (3H, s), 3. 42–3. 67 (2H, m), 5. 09–5. 27 (2H, m), 7. 46–7. 59 (3H, m), 7. 70 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7. 95 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8. 68–8. 75 (2H, m).

MS (ESI) m/z : 413 ($M+H$) $^+$.

[参考例 3 5 5] (2S)–3–(ジメチルアミノ)–2–{[(6–メチルー5, 6, 7, 8–テトラヒドロ[1, 6]ナフチリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}–3–オキソプロピルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

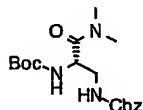


参考例 3 5 3 に記載された方法と同様にして、参考例 3 4 7 で得た化合物を脱保護し、参考例 3 1 7 で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 42 (9H, s), 1. 68–1. 88 (1H, m), 2. 49 (3H, s), 2. 81 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 2. 99 (3H, s), 3. 08 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 3. 19 (3H, s), 3. 37–3. 48 (1H, m), 3. 55–3. 69 (3H, m), 5. 15–5. 28 (1H, m), 7. 46 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7. 92 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8. 78 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$)

MS (ESI) m/z : 406 (M+H)⁺.

[参考例356] (2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロピルカルバミン酸 ベンジル エステル



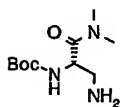
(2S)-3-アミノ-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピオン酸 (5.00 g) を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (77 ml) および水 (11 ml) の混合溶媒に懸濁し、この懸濁液に室温でクロロギ酸 ベンジル エステル (3.85 ml) のアセトン (6 ml) 溶液を10分間かけて滴下した。室温で1.5時間攪拌した後、反応液にジエチルエーテル (250 ml)、水 (200 ml) およびヘキサン (50 ml) を加えて分液した。得られた水層に10%クエン酸水溶液 (250 ml) および塩化メチレン (500 ml) を加えて分液し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去した後、得られた無色ガラス状固体にジメチルアミン塩酸塩 (4.00 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (3.31 g)、1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (7.05 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (100 ml) を順次加えた。この混合物にトリエチルアミン (3.41 ml) 加えた後、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣に酢酸 エチル エステル (250 ml) および10%クエン酸水溶液 (250 ml) を加えて分液し、油層を飽和食塩水 (250 ml)、炭酸水素ナトリウム水溶液 (250 ml) および飽和食塩水 (250 ml) で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル:ヘキサン=2:1→3:1) で精製し、得られた

無色粉末ををヘキサンで洗浄して標題化合物 (5.85 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 2.94 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.21–3.32 (1H, m), 3.47–3.59 (1H, m), 4.77 (1H, br s), 5.11 (2H, br s), 5.34 (1H, br s), 5.56 (1H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 7.28–7.40 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 366 ($M+H$) $^+$.

[参考例357] (1S)–1–(アミノメチル)–2–(ジメチルアミノ)–2–オキソエチルカルバミン酸 tert–ブチル エステル

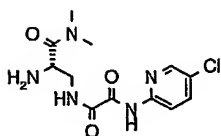


参考例356で得た化合物 (3.10 g), 10%パラジウム炭素 (1.0 g) およびメタノール (100 ml) の混合物を水素雰囲気下, 室温で2時間攪拌した。触媒を濾去した後, 減圧下溶媒を留去し, 得られた残渣にヘキサンを加えて固化して標題化合物 (1.91 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (2H, br s), 1.44 (9H, s), 2.75–2.87 (1H, m), 2.94–3.02 (4H, m), 3.10 (3H, s), 4.57–4.68 (1H, m), 5.56 (1H, d, $J=7.1\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 232 ($M+H$) $^+$.

[参考例358] N^1 –[(2S)–2–アミノ–3–(ジメチルアミノ)–3–オキソプロピル]– N^2 –(5–クロロピリジン–2–イル) エタンジアミド 塩酸塩



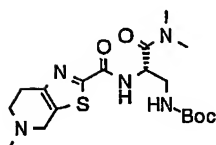
1) 参考例357で得た化合物(1.54g)をN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)に溶解した。この溶液に参考例9で得た化合物(1.65g), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(991mg)および1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(1.92g)を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣に酢酸エチルエステル(150ml)および10%クエン酸水溶液(150ml)を加えて分液した。油層を飽和食塩水(150ml)、炭酸水素ナトリウム水溶液(150ml)および飽和食塩水(150ml)で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し無色ガラス状固体を得た。

2) この固体を塩化メチレン(30ml)に溶解し、4規定塩酸ジオキサン溶液(30ml)を加えて室温で1時間撹拌した。減圧下、溶媒を留去し、得られた粉末を酢酸エチルエステルで洗浄して標題化合物(1.63g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.88 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.53-3.68 (2H, m), 4.47-4.57 (1H, m), 8.04 (1H, dd, $J=8.8, 2.3\text{Hz}$), 8.07 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.37 (3H, br s), 8.48 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 9.28 (1H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 10.29 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 314 ($M+H^+$).

[参考例359] (2S)-3-(ジメチルアミノ)-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-オキソプロピルカルバミン酸 tert-ブチルエステル

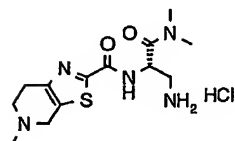


参考例 3 5 3 に記載された方法と同様にして、参考例 3 4 7 で得た化合物を脱保護し、参考例 3 2 3 で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 42 (9H, s), 2. 51 (3H, s), 2. 82 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 2. 93 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 2. 98 (3H, s), 3. 18 (3H, s), 3. 35–3. 47 (1H, m), 3. 53–3. 63 (1H, m), 3. 71 (2H, s), 5. 16 (2H, br s), 8. 08 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 412 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[参考例 3 6 0] N-[(1S)-1-(アミノメチル)-2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

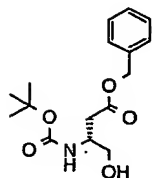


参考例 3 5 8 の 2) に記載された方法と同様にして、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2. 86 (3H, s), 2. 91 (3H, s), 3. 04 (3H, s), 3. 07–3. 79 (6H, m), 4. 35–4. 55 (1H, m), 4. 58–4. 81 (1H, m), 5. 17 (1H, br s), 8. 11 (3H, br s), 9. 20 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 11. 78–12. 19 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 312 ($\text{M}+\text{H}^+$).

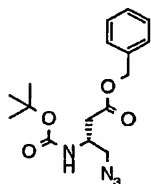
[参考例 3 6 1] (3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-ヒドロキシ酪酸 ベンジル エステル



N-(tert-ブトキシカルボニル)-D-アスパラギン酸 4-ベンジル エステル (5.00 g)、1,2-ジメトキシエタン (20 ml) およびN-メチルモルホリン (1.70 ml) の混合物を-25℃に冷却し、この反応液にクロロギ酸 イソブチル エステル (2.04 ml) を5分間かけて滴下した。滴下終了後、同温にて5分間攪拌し、析出した無色粉末を濾去した。この粉末を1,2-ジメトキシエタン (2×20 ml) で洗浄し、濾液および洗浄液をすべて合わせ、この溶液を-15℃まで冷却した。この溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (877 mg) を含む水溶液 (10 ml) を一度に加え、さらに水 (250 ml) を加えた。この反応液に酢酸 エチル エステル (250 ml) を加えて分液した。油層を飽和食塩水 (2×100 ml) で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (5%メタノール-塩化メチレン) で精製し、標題化合物 (2.62 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 2.39 (1H, br s), 2.68 (2H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 3.70 (2H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 3.95-4.07 (1H, m), 5.13 (1H, s), 5.14-5.22 (2H, m), 7.30-7.40 (5H, m).

[参考例362] (3R)-4-アジド-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]酪酸 ベンジル エステル

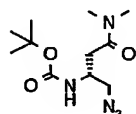


参考例 3 3 9 に記載された方法と同様にして、参考例 3 6 1 で得られた化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 44 (9H, s), 2. 58–2. 71 (2H, m), 3. 39–3. 57 (2H, m), 4. 04–4. 19 (1H, m), 5. 03–5. 18 (3H, m), 7. 30–7. 41 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 357 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

[参考例 3 6 3] (1R)–1–(アジドメチル)–3–(ジメチルアミノ)–3–オキソプロピルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



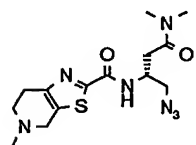
参考例 3 6 2 で得た化合物 (1. 89 g)、テトラヒドロフラン (20 ml) および水 (4 ml) の混合物に室温で水酸化リチウム (271 mg) を加え、この混合物を室温で 5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、得られた粉末をジエチルエーテルで洗浄し、無色粉末を得た。この粉末に、ジメチルアミン 塩酸塩 (923 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (765 mg)、1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (1. 63 g) および N, N-ジメチルホルムアミド (50 ml) を順次加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣に酢酸 エチル エステル (100 ml) および 10% クエン酸水溶液 (100 ml) を加えて分液した。油層を飽和食塩水 (100 ml)、炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) および飽和食塩水 (100 ml) で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた固体をヘキサン (50 ml) で洗浄し標題化合物 (1. 02 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 44 (9H, s), 2. 54 (1H, dd, $J=16.4, 5.9\text{ Hz}$), 2. 69 (1H, br d, $J=16.4\text{ Hz}$)

, 2.94 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.47 (1H, dd, $J=12.1, 7.0$ Hz), 3.64 (1H, dd, $J=12.1, 5.6$ Hz), 4.00–4.12 (1H, m), 5.67 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 272 ($M+H$)⁺.

[参考例364] N-[(1R)-1-(アジドメチル)-3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロピル]-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド



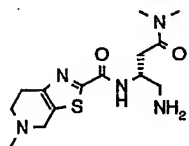
参考例363で得た化合物(542mg)を塩化メチレン(5ml)に溶解し、4規定塩酸ジオキサン溶液(10ml)を加えて室温で30分間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣に参考例5で得た化合物(531mg)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)を加えた。この混合物に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(351mg)および1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(575mg)を加えて室温で終夜攪拌した。減圧下、溶媒を留去した後、残渣に塩化メチレン(100ml)および炭酸水素ナトリウム水溶液(100ml)を加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(7%メタノール-塩化メチレン)で精製し、標題化合物(648mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.50 (3H, s), 2.65 (1H, dd, $J=16.5, 6.5$ Hz), 2.78–2.88 (3H, m), 2.90–2.99 (5H, m), 3.03 (3H, s), 3.64 (1H, dd, $J=12.2, 6.6$ Hz), 3.68–3.73 (2H, m), 3.78 (1H, dd, $J=12.2, 5.6$ Hz), 4.49–4.60 (1H, m), 8.14 (

1H, d, $J=9.0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 352 (M+H)⁺.

[参考例365] N-[(1R)-1-(アミノメチル)-3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロピル]-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

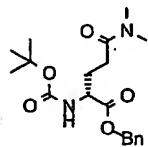


参考例364で得た化合物(648mg)、10%パラジウム炭素(324mg)およびメタノール(20ml)の混合物を水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。触媒を濾去した後、減圧下溶媒を留去し、標題化合物(564mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.50 (3H, s), 2.59 (1H, dd, $J=15.6, 6.8$ Hz), 2.78-2.87 (2H, m), 2.88-2.98 (7H, m), 3.03-3.12 (4H, m), 3.68-3.73 (2H, m), 4.25-4.37 (1H, m), 8.18 (1H, d, $J=8.5$ Hz).

MS (ESI) m/z : 326 (M+H)⁺.

[参考例366] (2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-(ジメチルアミノ)-5-オキソ吉草酸 ベンジル エステル



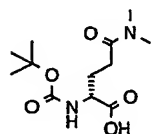
N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-グルタミン酸 1-ベンジル エステル(2.58g)、ジメチルアミン 塩酸塩(1.20g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(994mg)、1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(2.12g)およびN,N-ジメチルホルムア

ミド (50 ml) の混合物を 0℃ に冷却し、この反応液にトリエチルアミン (2.05 ml) を加えて室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣に酢酸エチルエステル (100 ml) および 10% クエン酸水溶液 (100 ml) を加えて分液した。有機層を飽和食塩水 (100 ml)、炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) および飽和食塩水 (100 ml) で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた固体をヘキサン (50 ml) で洗浄し標題化合物 (2.69 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (9H, s), 1.95–2.09 (1H, m), 2.13–2.25 (1H, m), 2.25–2.42 (2H, m), 2.89 (3H, s), 2.92 (3H, s), 4.26–4.40 (1H, m), 5.13 (1H, d, $J=12.2\text{ Hz}$), 5.21 (1H, d, $J=12.2\text{ Hz}$), 5.41 (1H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.29–7.39 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 365 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[参考例 367] (2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-(ジメチルアミノ)-5-オキソ吉草酸



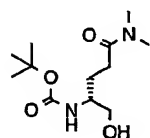
参考例 366 で得た化合物 (2.65 g)、10% パラジウム炭素 (800 mg) およびメタノール (100 ml) の混合物を水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。触媒を濾去した後、減圧下溶媒を留去した。得られた固体をヘキサン (50 ml) で洗浄し標題化合物 (1.93 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 1.93–2.03 (1H, m), 2.18–2.31 (1H, m), 2.44–2.57 (1H, m), 2.80–2.92 (1H, m), 2.99 (3H, s), 3.06 (3H, s).

s), 4.16–4.22 (1H, m), 5.76 (1H, d, J=5.4 Hz).

MS (ESI) m/z : 275 (M+H)⁺.

[参考例368] (1R)-4-(ジメチルアミノ)-1-(ヒドロキシメチル)-4-オキソブチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

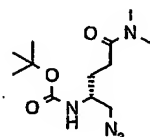


参考例361に記載された方法と同様にして、参考例367で得た化合物から標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.44 (9H, s), 1.76–1.89 (1H, m), 1.91–2.04 (1H, m), 2.30–2.49 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.29–3.47 (1H, m), 3.49–3.62 (3H, m), 5.13 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 261 (M+H)⁺.

[参考例369] (1R)-1-(アジドメチル)-4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

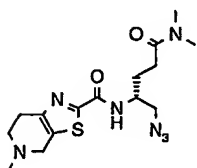


参考例339に記載された方法と同様にして、参考例368で得た化合物から標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.44 (9H, s), 1.79–1.95 (2H, m), 2.31–2.47 (2H, m), 2.96 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.34–3.47 (2H, m), 3.65–3.79 (1H, m), 4.84–5.00 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 285 (M^+).

[参考例370] N-[(1R)-1-(アジドメチル)-4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブチル]-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

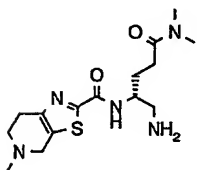


参考例364に記載された方法と同様にして、参考例369で得た化合物を還元し、参考例5で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.87–2.08 (2H, m), 2.31–2.49 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.75–2.88 (2H, m), 2.90 (3H, s), 2.92–2.98 (5H, m), 3.55 (2H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 3.69 (1H, d, $J=15.2\text{ Hz}$), 3.74 (1H, d, $J=15.2\text{ Hz}$), 4.17–4.30 (1H, m), 7.39 (1H, d, $J=9.1\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 366 ($M+H$) $^+$.

[参考例371] N-[(1R)-1-(アミノメチル)-4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブチル]-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

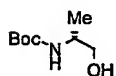


参考例365に記載された方法と同様にして、参考例370で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.83–1.95 (1H, m), 1.96–2.07 (1H, m), 2.38–2.46 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.78–2.98 (12H, m), 3.65–3.77 (2H, m), 4.00–4.14 (1H, m), 7.39 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 340 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例372] (1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

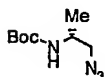


参考例338に記載された方法と同様にして、(2R)-2-アミノ-1-プロパノールから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.45 (9H, s), 2.76 (1H, s), 3.45–3.56 (1H, m), 3.58–3.69 (1H, m), 3.77 (1H, br s), 4.70 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 176 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

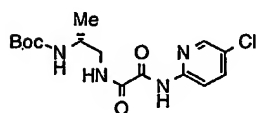
[参考例373] (1R)-2-アジド-1-メチルエチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



参考例339に記載された方法と同様にして、参考例372で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.45 (9H, s), 3.31 (1H, dd, $J=12.1, 4.5\text{ Hz}$), 3.35–3.46 (1H, m), 3.85 (1H, br s), 4.55 (1H, br s).

[参考例 374] (1R) - 2 - ({ 2 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル)
アミノ] - 2 - オキソアセチル } アミノ) - 1 - メチルエチルカルバミン酸 t
e r t - ブチル エステル

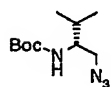


参考例 340 に記載された方法と同様にして、参考例 373 で得た化合物と参考
例 9 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.44 (9H, s), 3.30-3.41 (1H, m), 3.43-3.51 (1H, m), 3.91 (1H, br s), 4.56 (1H, br s), 7.71 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 8.00 (1H, br s), 8.20 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.31 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 9.73 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 357 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

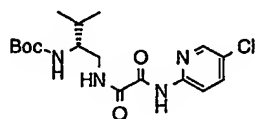
[参考例 375] (1R) - 1 - (アジドメチル) - 2 - メチルプロピルカルバ
ミン酸 t e r t - ブチル エステル



参考例 339 に記載された方法と同様にして、(1R) - 1 - (ヒドロキシメチ
ル) - 2 - メチルプロピルカルバミン酸 t e r t - ブチル エステルから標題
化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 0.95 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.45 (9H, s), 1.74-1.86 (1H, m), 3.32-3.57 (3H, m), 4.45-4.65 (1H, m).

〔参考例 376〕 (1R) - 1 - [({ 2 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) アミノ] - 2 - オキソアセチル } アミノ) メチル] - 2 - メチルプロピルカルバミン酸 tert - ブチル エステル

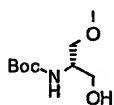


参考例 340 に記載された方法と同様にして、参考例 375 で得た化合物を還元し、参考例 9 で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 0.99 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.42 (9H, s), 1.74-1.86 (1H, m), 3.31-3.44 (1H, m), 3.44-3.58 (1H, m), 3.60-3.71 (1H, m), 4.54 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.71 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 7.95 (1H, br s), 8.20 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.31 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 9.73 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 385 ($\text{M}+\text{H}^+$).

〔参考例 377〕 (1S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (メトキシメチル) エチルカルバミン酸 tert - ブチル エステル



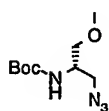
アルゴン雰囲気下、(4R) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル エステル (Synth. Commun., 1994 年, 24 巻, 2147 頁) (1.00 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、氷冷下、ヨウ化メチル (538 μl) および水素化ナトリウム (60% 油性, 190 mg) を加え、室温

で終夜撹拌した。反応液に、水 (100 ml) およびジエチルエーテル (100 ml) を加えて分液し、得られた有機層を水 (2 × 100 ml) で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、(4R)-4-(メトキシメチル)-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル エステルの粗精製物 (1.20 g) を得た。上で得られた油状物質をメタノール (60 ml) に溶解し、氷冷下この溶液にトリフルオロ酢酸 (20 ml) を加えた。この溶液を室温で終夜撹拌した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にジエチルエーテル (100 ml) および飽和炭酸ナトリウム水溶液 (100 ml) を加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル = 1 : 1 → 1 : 2) で精製し標題化合物 (697 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.67 (1H, br s), 3.36 (3H, s), 3.49–3.60 (2H, m), 3.64–3.73 (1H, m), 3.73–3.84 (2H, m), 5.16 (1H, s)

MS (ESI) m/z : 228 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$.

[参考例 378] (1S)-2-アジド-1-(メトキシメチル) エチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

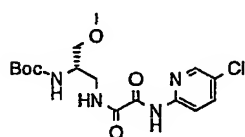


参考例 339 に記載された方法と同様にして、参考例 377 で得た化合物から粗精製物の標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 3.36 (3H, s), 3.37–3.54 (4H, m), 3.88 (1H, s), 4.87 (1H, s)

).

[参考例379] (1S)-2-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] -2-オキソアセチル} アミノ) -1-(メトキシメチル) エチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

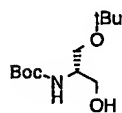


参考例340に記載された方法と同様にして、参考例378で得た化合物と参考例9で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 3.38 (3H, s), 3.44-3.56 (3H, m), 3.65 (1H, ddd, $J=13.9, 6.5, 4.8\text{ Hz}$), 3.96 (1H, br s), 5.06 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.71 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 8.05 (1H, br s), 8.20 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.31 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 9.74 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 387 ($M+H$) $^+$.

[参考例380] (1S)-2-(tert-ブトキシ) -1-(ヒドロキシメチル) エチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

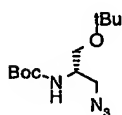


N-(tert-ブトキシカルボニル) -O-(tert-ブチル) -D-セリン ジシクロヘキシルアンモニウム塩 (2.50 g) を酢酸 エチル エステル (100 ml) に懸濁し、この懸濁液に10%クエン酸水溶液 (50 ml) を加えて分液した。得られた有機層を10%クエン酸水溶液 (50 ml)、飽和食塩水 (2×50 ml) で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶

媒を留去し、N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-(tert-ブチル)-D-セリンのフリー体を無色油状物質として得た。この油状物質を参考例361に記載された方法と同様にして還元し、標題化合物の粗精製物(1.64g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19 (9H, s), 1.45 (9H, s), 3.02 (1H, br s), 3.56-3.60 (2H, m), 3.68-3.74 (2H, m), 3.80-3.87 (1H, m), 5.26 (1H, br s).

[参考例381] (1S)-2-アジド-1-(tert-ブトキシメチル)エチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

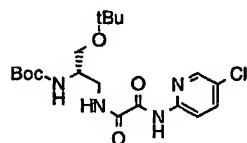


参考例339に記載された方法と同様にして、参考例380で得られた化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 (9H, s), 1.45 (9H, s), 3.32-3.42 (2H, m), 3.43-3.52 (2H, m), 3.81 (1H, br s), 4.88 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 295 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[参考例382] (1S)-2-(tert-ブトキシ)-1-[(2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソアセチル)アミノ]メチル]エチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

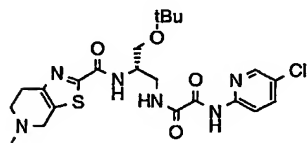


参考例340に記載された方法と同様にして、参考例381で得た化合物を還元

し、参考例9で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (9H, s), 1.44 (9H, s), 3.39–3.58 (3H, m), 3.69 (1H, ddd, $J=13.9, 6.8, 4.6\text{ Hz}$), 3.95 (1H, br s), 5.07 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.70 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 8.21 (1H, dd, $J=8.8, 0.5\text{ Hz}$), 8.24 (1H, br s), 8.31 (1H, dd, $J=2.4, 0.5\text{ Hz}$), 9.74 (1H, br s).

[参考例383] N^1 -((2S)-3-(tert-ブトキシ)-2-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } プロピル) - N^2 -(5-クロロピリジン-2-イル) エタンジアミド

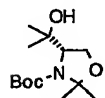


参考例382で得た化合物 (470mg) を含む酢酸 エチル エステル (15 ml) に、4規定塩酸酢酸 エチル エステル溶液 (5ml) を加え、室温で2時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、得られた無色粉末に参考例5で得られた化合物 (337mg) およびN, N-ジメチルホルムアミド (20ml) 加えた。この混合物に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (223mg) および1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (383mg) を加えて室温で2時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去した後、残渣に塩化メチレン (100ml) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100ml) を加えて分液し、水層を塩化メチレン (3×100ml) で抽出した。得られた有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィー (4% メタノール-塩化メチレン) で精製し標題化合物 (212 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (9H, s), 2.51 (3H, s), 2.76–2.89 (2H, m), 2.94 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 3.55–3.63 (2H, m), 3.66 (1H, dd, $J=9.3, 3.2\text{ Hz}$), 3.69–3.74 (2H, m), 3.80 (1H, ddd, $J=13.9, 6.6, 4.6\text{ Hz}$), 4.35–4.45 (1H, m), 7.63 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.70 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$), 8.20 (1H, dd, $J=8.8, 0.5\text{ Hz}$), 8.25–8.29 (1H, m), 8.30 (1H, dd, $J=2.7, 0.5\text{ Hz}$), 9.72 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 509 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例384] (4S)–4–(1–ヒドロキシ–1–メチルエチル)–2, 2–ジメチル–1, 3–オキサゾリジン–3–カルボン酸 tert–ブチル エステル

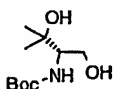


(S)–(–)–3–(tert–ブトキシカルボニル)–2, 2–ジメチル–4–オキサゾリジンカルボン酸 メチル エステル (259mg) を乾燥テトラヒドロフラン (15ml) に溶かし、アルゴン雰囲気下、 -78°C に冷却した。ここにメチルリチウムのジエチルエーテル溶液 (1.1M, 1.91ml) を滴下し、 -78°C で45分攪拌した。ここに、酢酸 エチル エステル、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて分液し、水層から酢酸 エチル エステルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸 エチル エステル=5:1) で精製し、無色の油状物 (130mg) として標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.45–1.54 (12H, m), 1.59 (3H, br s), 3.76–

3.83 (1H, m), 3.97–4.02 (2H, m).

[参考例385] (1S)–2–ヒドロキシ–1–(ヒドロキシメチル)–2–メチルプロピルカルバミン酸 tert–ブチル エステル

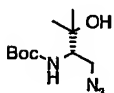


参考例384で得た化合物 (2.05 g) をメタノール (100 ml) に溶かし、0°Cに冷却しつつトリフルオロ酢酸 (30 ml) を加えた。0°Cで1時間攪拌した後、室温に戻し2時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣にジエチルエーテル、飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて分液した。水層からジエチルエーテル、酢酸 エチル エステルで抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、標題化合物 (1.63 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, s), 1.35 (3H, s), 1.46 (9H, s), 2.60 (2H, br s), 3.43–3.50 (1H, m), 3.80 (1H, dd, $J=11.3, 3.2\text{ Hz}$), 4.02 (1H, dd, $J=11.3, 3.3\text{ Hz}$), 5.40 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 220 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例386] (1S)–1–(アジドメチル)–2–ヒドロキシ–2–メチルプロピルカルバミン酸 tert–ブチル エステル

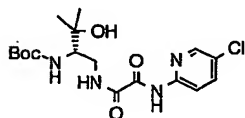


参考例385で得た化合物 (1.41 g) をピリジン (30 ml) に溶解し、0°Cに冷却しながら、メタンスルホニルクロリド ($498\text{ }\mu\text{l}$) を加えた。室温に昇温し、一晚攪拌した後、1規定塩酸水溶液、ジエチルエーテルを加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル) で精製した。これをN,N–ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、アジ化ナトリ

ウム (150 mg) を加え、65℃で5時間攪拌した。ここにジエチルエーテル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル=2：1) で精製し、標題化合物 (288 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, s), 1.29 (3H, s), 1.47 (9H, s), 2.37 (1H, br s), 3.53–3.66 (3H, m), 5.18 (1H, d, $J=6.1\text{ Hz}$).

[参考例387] (1S)–1–[(2–[(5–クロロピリジン–2–イル) アミノ]–2–オキソアセチル) アミノ] メチル]–2–ヒドロキシ–2–メチルプロピルカルバミン酸 tert–ブチル エステル

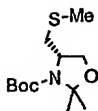


参考例340に記載された方法と同様にして、参考例386で得た化合物を還元し、参考例9で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (3H, s), 1.36 (3H, s), 1.42 (9H, s), 3.48–3.59 (1H, m), 3.68–3.77 (2H, m), 5.19 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.70 (1H, dd, $J=8.6, 2.0\text{ Hz}$), 8.15–8.21 (2H, m), 8.31–8.32 (1H, m), 9.81 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 401 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例388] (4S)–2, 2–ジメチル–4–[(メチルスルファニル)メチル]–1, 3–オキサゾリジン–3–カルボン酸 tert–ブチル エステル

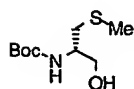


(4R) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル エステル (Synth. Commun., 1994年, 24巻, 2147頁) (1.85g) の塩化メチレン (120ml) 溶液にトリエチルアミン (2.23ml) を加え、 -78°C に冷却した。この溶液に塩化メタンスルホニル (0.929ml) を滴下し、攪拌しながら3時間かけて 0°C まで昇温し、 0°C にて更に1時間攪拌した。反応液を加え塩化メチレンで希釈し、10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下濃縮し、残渣をN, N - ジメチルホルムアミド (20ml) に溶解した。ナトリウム チオメトキシド (2.51g) を加え、室温で3日間、 60°C で3日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸 エチル エステルを加えて分液し、水層を酢酸 エチル エステルで抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸 エチル エステル = 8 : 1) で精製し、標題化合物 (1.52g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 - 1.67 (15H, m), 2.90 - 2.21 (3H, m), 2.48 - 2.57 (1H, m), 2.75, 2.89 (total 1H, each d, $J=13.4\text{Hz}$), 3.86 - 4.16 (3H, m).

MS (ESI) m/z : 262 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[参考例389] (1S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - [(メチルスルファニル) メチル] エチルカルバミン酸 tert - ブチル エステル

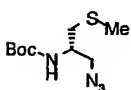


参考例 388 で得た化合物 (1.50 g) のメタノール (75 ml) 溶液に 0℃ でトリフルオロ酢酸 (25 ml) を加えた。この反応液を 0℃ で 2 時間、室温で 17 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (150 ml) を加えた。この混合物からジエチルエーテルで目的物を抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル = 2 : 1) で精製し、標題化合物 (941 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 2.25 (3H, s), 2.64–2.75 (2H, m), 3.70–3.83 (3H, m), 5.02 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 222 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[参考例 390] (1S)-2-アジド-1-[(メチルスルファニル)メチル]エチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



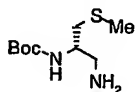
参考例 339 に記載された方法と同様にして、参考例 389 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 2.14 (3H, s), 2.62 (1H, dd, $J=13.7, 7.3\text{ Hz}$), 2.69 (1H, dd, $J=13.7, 5.9\text{ Hz}$), 3.53 (1H, dd, $J=12.2, 4.8\text{ Hz}$), 3.65 (1H, dd, $J=12.2, 4.2\text{ Hz}$), 3.89 (1H, br s), 4.82 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 247 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[参考例 391] (1S)-2-アミノ-1-[(メチルスルファニル)メチル]

] エチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

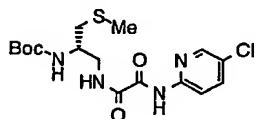


参考例 344 に記載された方法と同様にして、参考例 390 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 2.15 (3H, s), 2.61 (1H, dd, $J=13.4, 7.1\text{ Hz}$), 2.69 (1H, dd, $J=13.4, 5.6\text{ Hz}$), 2.86 (2H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 3.73 (1H, br s), 4.96 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 221 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例 392] (1S)-2-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソアセチル}アミノ)-1-[(メチルスルファニル)メチル]エチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

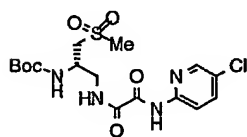


参考例 345 に記載された方法と同様にして、参考例 391 で得た化合物と参考例 9 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 2.16 (3H, s), 2.64 (1H, dd, $J=13.7, 6.6\text{ Hz}$), 2.72 (1H, dd, $J=13.7, 5.9\text{ Hz}$), 3.46-3.58 (1H, m), 3.66 (1H, ddd, $J=13.7, 5.9, 4.3\text{ Hz}$), 3.96 (1H, br s), 5.01 (1H, br s), 7.72 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$), 7.94 (1H, br s), 8.20 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.32 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 9.73 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 403 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

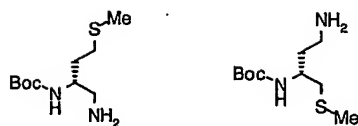
[参考例393] (1S)-2-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソアセチル}アミノ)-1-[(メチルスルホニル)メチル]エチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



参考例392で得た化合物(400mg)のメタノール(10.0ml)溶液に7モリブデン酸6アンモニウム4水和物(40.0mg)と30%過酸化水素水(10.0ml)を加え、室温にて18時間攪拌した。反応液に水を加え不溶物を濾取、洗浄し、濾液を塩化メチレンで抽出した。濾取した固体を塩化メチレンに溶解し抽出液とあわせて飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=25:1)で精製し、標題化合物(424mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 3.03 (3H, s), 3.17 (1H, dd, $J=14.4, 7.1\text{Hz}$), 3.46-3.56 (1H, m), 3.78 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 4.20-4.30 (1H, m), 5.56 (1H, br s), 7.73 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 7.95-8.04 (1H, m), 8.20 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.32 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 9.69 (1H, s).
 $\text{MS (ESI)} m/z$: 435 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例394] (1R)-1-[アミノメチル]-3-(メチルスルファニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル エステル 及び (1R)-3-アミノ-1-[(メチルスルファニル)メチル]プロピルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



(1R) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 3 - (メチルスルファニル) プロピルカルバミン酸 tert-ブチル エステル (1.18 g) の塩化メチレン (20.0 ml) 溶液にトリエチルアミン (1.39 ml) を加え、 -78°C に冷却した。この溶液に塩化メタンスルホニル (0.580 ml) を滴下した。この混合物を攪拌しながら3時間かけて 0°C まで昇温した。反応液に水、及び10%クエン酸水溶液と塩化メチレンを加え分液後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮して得られた残渣をN-メチルピロリドン (20.0 ml) に溶解した。この溶液にアジ化ナトリウム (0.975 g) を加え、 80°C にて3時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、飽和食塩水とジエチルエーテルを加え分液し、水層をジエチルエーテルで抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル = 5 : 1) で精製し、無色油状物を得た。

この無色油状物をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、水 (1.0 ml) とトリフェニルホスフィン (1.41 g) を加え、室温にて2日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール：濃アンモニア水 = 100 : 10 : 1) に付し、溶出順に (1R) - 1 - (アミノメチル) - 3 - (メチルスルファニル) プロピルカルバミン酸 tert-ブチル エステル (553 mg)、(1R) - 3 - アミノ - 1 - [(メチルスルファニル) メチル] プロピルカルバミン酸 tert-ブチル エステル (159 mg) を得た。

(1R) - 1 - (アミノメチル) - 3 - (メチルスルファニル) プロピルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 1.59–1.72 (1H, m), 1.72–1.84 (1H, m), 2.11 (3H, s), 2.48–2.61 (2H, m), 2.69 (1H, dd, $J=13.2, 6.6\text{ Hz}$), 2.79 (1H, dd, $J=13.2, 4.5\text{ Hz}$), 3.64 (1H, br s), 4.67 (1H, br s).

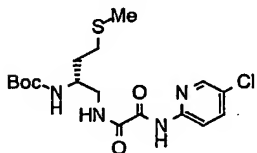
MS (ESI) m/z : 235 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(1R)–3–アミノ–1–[(メチルスルファニル)メチル]プロピルカルバミン酸 tert–ブチル エステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 1.58–1.63 (1H, m), 1.70–1.81 (1H, m), 2.15 (3H, s), 2.59–2.73 (2H, m), 2.77–2.84 (2H, m), 3.91 (1H, br s), 4.98 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 235 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例395] (1R)–1–[(2–[(5–クロロピリジン–2–イル)アミノ]–2–オキソアセチル)アミノ)メチル]–3–(メチルスルファニル)プロピルカルバミン酸 tert–ブチル エステル



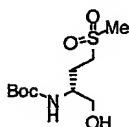
参考例345に記載された方法と同様にして、参考例394で得た(1R)–1–(アミノメチル)–3–(メチルスルファニル)プロピルカルバミン酸 tert–ブチル エステルと参考例9で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 1.68–1.89 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.51–2.65 (2H, m), 3.44–3.55 (2H, m), 3.86–3.98 (1H, m), 4.62–4.73 (1H, m), 7.71 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 7.96

(1H, br s), 8.19 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.32 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 9.73 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 417 (M+H)⁺.

[参考例396] (1R)-1-(ヒドロキシメチル)-3-(メチルスルホニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

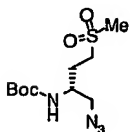


(1R)-1-(ヒドロキシメチル)-3-(メチルスルファニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル エステル (2.35 g) の塩化メチレン (100 ml) 溶液に0℃でm-クロロ過安息香酸 (65%, 3.80 g) を加え室温にて26時間攪拌した。反応液に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えて過剰の過酸をクエンチし、塩化メチレンと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=20:1) で精製し、標題化合物 (1.02 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.45 (9H, s), 1.97–2.19 (2H, m), 2.38 (1H, br s), 2.94 (3H, s), 3.10–3.24 (2H, m), 3.62–3.82 (3H, m), 4.95 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

MS (ESI) m/z : 268 (M+H)⁺.

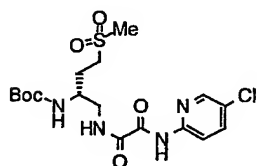
[参考例397] (1R)-1-(アジドメチル)-3-(メチルスルホニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



参考例 339 に記載された方法と同様にして、参考例 396 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 1.97–2.14 (2H, m), 2.94 (3H, s), 3.11 (2H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 3.49 (2H, d, $J=3.7\text{ Hz}$), 3.78–3.90 (1H, m), 4.66–4.77 (1H, m).

[参考例 398] (1R)–1–[({ 2–[(5–クロロピリジン–2–イル) アミノ] –2–オキソアセチル } アミノ) メチル] –3– (メチルスルホニル) プロピル tert–ブチル エステル

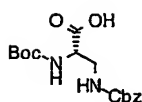


参考例 340 に記載された方法と同様にして、参考例 397 で得た化合物を還元し、参考例 9 で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 1.89–2.03 (1H, m), 2.05–2.16 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.10–3.23 (2H, m), 3.52 (2H, t, $J=5.5\text{ Hz}$), 3.91 (1H, br s), 4.87 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.72 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 7.88–7.95 (1H, m), 8.18 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.32 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 9.72 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 449 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例 399] (2S)–3–{ [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } –2–[(tert–ブトキシカルボニル) アミノ] プロパン酸

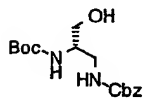


(2S)-3-アミノ-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロパン酸 (5.00 g) の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (77.0 ml) 及び水 (11.0 ml) 溶液に、クロロギ酸 ベンジル エステル (3.85 ml) のアセトン (6.0 ml) 溶液を滴下した。室温にて1.5時間攪拌した後、反応液をジエチルエーテルで洗浄し、水層を10%クエン酸水溶液で酸性とした。塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、標題化合物 (5.87 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42, 1.44 (total 9H, each s), 3.41–3.73 (2H, m), 4.12–4.48 (1H, m), 5.09 (2H, br s), 5.44–5.54 (1H, m), 5.64–6.85 (2H, m), 7.28–7.38 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 339 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例400] (2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-ヒドロキシプロピルカルバミン酸 ベンジル エステル

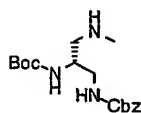


参考例361に記載された方法と同様にして、参考例399で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (9H, s), 3.21–3.73 (6H, m), 5.11 (3H, s), 7.30–7.39 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 325 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例401] (2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-(メチルアミノ)プロピルカルバミン酸 ベンジル エステル

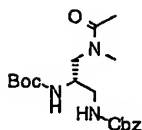


アルゴン雰囲気下、参考例400で得た化合物(1.00g)を塩化メチレン(50ml)に溶解し、この溶液に -78°C でトリエチルアミン(1.29ml)および塩化メタンスルホニル($477\mu\text{l}$)を加え、 0°C で1時間攪拌した。反応液に水(100ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)および塩化メチレン(150ml)を加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に2規定メチルアミンテトラヒドロフラン溶液(12.0ml)を加え、この溶液を封管中、 80°C で終夜攪拌した。室温まで放置後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣に0.1規定塩酸(150ml)およびジエチルエーテル(150ml)を加えて分液した。得られた水層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(150ml)および塩化メチレン(150ml)を加えて分液し、水層を塩化メチレン($2\times 150\text{ml}$)で抽出した。得られた有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去し粗精製物の標題化合物(650mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 2.40 (3H, s), 2.57–2.70 (2H, m), 3.20–3.42 (2H, m), 3.64–3.78 (1H, m), 5.06–5.14 (3H, m), 5.40–5.55 (1H, m), 7.29–7.38 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 338 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

[参考例402] (1S)-2-[アセチル(メチル)アミノ]-1-({[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}メチル)エチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

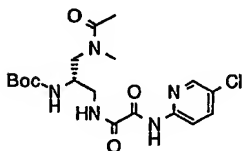


参考例401で得た化合物(650mg)を塩化メチレン(10ml)に溶解し、この溶液に0℃でトリエチルアミン(418 μ l)および無水酢酸(273 μ l)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)および塩化メチレン(50ml)を加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルクロマトグラフィー(2 \rightarrow 6% メタノール-塩化メチレン)で精製し標題化合物(283mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 2.08 (3H, s), 2.98–3.08 (4H, m), 3.31 (1H, dd, $J=13.5, 5.9\text{Hz}$), 3.50–3.53 (1H, m), 3.62 (1H, dd, $J=13.5, 7.9\text{Hz}$), 3.73 (1H, br s), 5.08 (1H, d, $J=12.3\text{Hz}$), 5.13 (1H, d, $J=12.3\text{Hz}$), 5.38–5.49 (1H, m), 5.97 (1H, br s), 7.28–7.38 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 380 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[参考例403] (1S)-2-[アセチル(メチル)アミノ]-1-[(2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソアセチル)アミノ)メチル]エチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



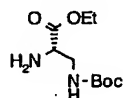
参考例351に記載された方法と同様にして、参考例402で得た化合物を脱保護し、参考例9で得た化合物と縮合させ、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 2.13 (3H, s),

3.09 (3H, s), 3.18 (1H, dt, $J=13.8, 5.3$ Hz), 3.40 (1H, dd, $J=13.8, 6.6$ Hz), 3.61 (1H, dd, $J=13.8, 7.9$ Hz), 3.69–3.80 (1H, m), 3.82–3.93 (1H, m), 5.31 (1H, d, $J=5.9$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J=8.8, 2.6$ Hz), 8.26 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.31 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 8.75 (1H, br s), 9.71 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 428 ($M+H$)⁺.

[参考例404] (2S)–2–アミノ–3–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロパン酸 エチル エステル



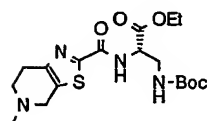
氷冷下、窒素雰囲気中にてエタノール (10 ml) に塩化チオニル (1.35 ml) を滴下し、室温にて20分間攪拌した。反応液に (2S)–2, 3–ジアミノプロパン酸 塩酸塩 (500 mg) を室温で加え、加熱環流下、14.5時間攪拌した後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を塩化メチレン (40 ml) とエタノール (5 ml) の混合溶媒に懸濁し、室温にてトリエチルアミン (1.98 ml) を加えた。反応液にジ-tert-ブチル ジカーボネート (776 mg) の塩化メチレン溶液 (10 ml) を–78℃にて加え、徐々に室温に昇温しながら18.5時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=50:1→30:1) にて精製し、標題化合物 (614 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.28, 1.29 (total 3H, each t, $J=7.1$ Hz), 1.44 (9H, s), 3.20–3.29 (1H, m), 3.44–3.60 (2H, m), 4.19 (2H, q, $J=7.1$ Hz).

z), 4.96–5.11 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 233 (M+H)⁺.

[参考例405] (2S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}プロピオン酸 エチル エステル

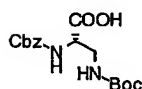


参考例15に記載された方法と同様にして、参考例404で得た化合物と参考例323で得た化合物から標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.31 (3H, t, J=7.2Hz), 1.41 (9H, s), 2.51 (3H, s), 2.77–2.88 (2H, m), 2.90–2.98 (2H, m), 3.62–3.78 (4H, m), 4.17–4.33 (2H, m), 4.71–4.80 (1H, m), 4.88–4.99 (1H, m), 7.91–8.03 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 413 (M+H)⁺.

[参考例406] (2S)-2-{[(benzyloxycarbonyl)アミノ]-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロパン酸



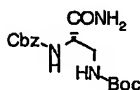
(2S)-2-アミノ-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロパン酸 メチル エステル 塩酸塩 (15.0g) に塩化メチレン (150ml) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (250ml) を加えて分液し、得られた水層を塩化メチレン (2×150ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた淡黄色油状物質およびピリジン (13.6ml) をアセトニトリル (250ml) に溶解し、この溶液

に氷冷下、クロロギ酸 ベンジル エステル (8.78 ml) のアセトニトリル (25 ml) 溶液を10分間かけて滴下した。室温で5時間攪拌した後、反応液を減圧下濃縮した。得られた残渣に酢酸 エチル エステル (250 ml) および10%クエン酸水溶液 (200 ml) を加えて分液し、有機層を飽和食塩水 (200 ml)、炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 ml) および飽和食塩水 (200 ml) で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた無色油状物質にヘキサンを加えて固化し、ヘキサンで洗浄して (2S)-2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロパン酸 メチル エステルの粗精製物 (17.8 g) を得た。上記で得られたエステル (17.8 g) をテトラヒドロフラン (200 ml)、水 (40 ml) の混合溶媒に溶解し、この溶液に水酸化リチウム (1.34 g) を加えて室温で1.5時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去した後、得られた残渣に酢酸 エチル エステル (200 ml) および10%クエン酸水溶液 (200 ml) を加えて分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣に、ヘキサン (250 ml) を加えて生じた沈殿を濾取して標題化合物 (16.9 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.36 (9H, s), 3.19–3.31 (2H, m), 4.02–4.11 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J=12.7\text{ Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=12.7\text{ Hz}$), 6.83 (1H, t, $J=5.7\text{ Hz}$), 7.28–7.45 (6H, m), 12.67 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 361 [(M+Na) $^+$].

[参考例407] (2S)-3-アミノ-2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-3-オキソプロピルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

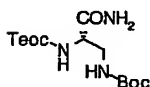


参考例406で得た化合物(3.38g)および塩化アンモニウム(1.07g)をN,N-ジメチルホルムアミド(100ml)に懸濁し、この懸濁液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(1.35g)、1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(2.88g)およびトリエチルアミン(2.78ml)を加えて室温で3日間攪拌した。反応液に水を加えて析出した粉末を濾取して標題化合物(3.30g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.36 (9H, s), 3.09–3.28 (2H, m), 3.97–4.05 (1H, m), 5.00 (1H, d, $J=12.7\text{ Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=12.7\text{ Hz}$), 6.68–6.78 (1H, m), 7.06–7.15 (2H, m), 7.28–7.39 (6H, m).

MS (ESI) m/z : 338 ($M+H$) $^+$.

[参考例408] (1S)-2-アミノ-1-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-2-オキソエチルカルバミン酸 2-(トリメチルシリル)エチル エステル

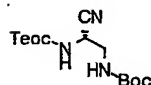


参考例407で得た化合物(3.30g)、10%パラジウム炭素(1.50g)、メタノール(50ml)および酢酸 エチル エステル(70ml)の混合物を水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。触媒を濾去した後、減圧下溶媒を留去した。得られた無色粉末にジオキサン(100ml)に懸濁し、この懸濁液に、1-[2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニルオキシ]ピロリジン-2,5-ジオン(2.54g)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100ml)および水(100ml)を加えて室温で24時間攪拌した。さらに反応液に1-[2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニルオキシ]ピロリジン-2,5-ジオン(0.46g)およびジオキサン(100ml)を追加して4時間攪拌した。

。反応液に酢酸 エチル エステル (300ml) および水 (100ml) を加えて分液し、有機層を飽和食塩水 (200ml) で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣にヘキサンを加えて固化し標題化合物 (2.62g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.04 (9H, s), 0.96–1.03 (2H, m), 1.44 (9H, s), 3.48 (1H, dt, $J=14.5, 6.0\text{Hz}$), 3.52–3.63 (1H, m), 4.14–4.20 (2H, m), 4.21–4.26 (1H, m), 5.18 (1H, br s), 5.50 (1H, br s), 6.12 (1H, br s), 6.70 (1H, br s)

[参考例409] (1S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-1-シアノエチルカルバミン酸 2-(トリメチルシリル) エチル エステル

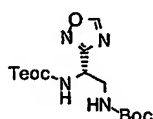


アルゴン雰囲気下、参考例408で得た化合物 (2.62g) およびトリエチルアミン (2.10ml) を塩化メチレン (100ml) に溶解し、この溶液に氷冷下、無水トリフルオロメタンスルホン酸 (1.40ml) を内温が5℃を超えないようにゆっくり滴下した。滴下終了後、室温で一時間攪拌した後、この溶液に水 (100ml) を加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (5%メタノール-塩化メチレン) で精製し標題化合物 (841mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.04 (9H, s), 0.95–1.05 (2H, m), 1.46 (9H, s), 3.44–3.54 (1H, m), 3.55–3.65 (1H, m), 4.15–4.25 (2H, m), 4.65 (1H, br s), 5.14 (1H, br s), 5.99 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 352 ($M+Na$)⁺.

[参考例410] (1S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチルカルバミン酸 2-(トリメチルシリル)エチル エステル

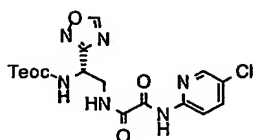


参考例409で得た化合物(841mg)、50%ヒドロキシルアミン水溶液(337mg)およびエタノール(20ml)の混合物を終夜加熱還流した。室温まで放置した後、溶媒を留去し、黄色ガラス状固体を得た。この固体に室温でオルトギ酸メチル(20ml)および三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(4滴)を加え、5.5度で30分間攪拌した。室温まで放置した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に酢酸エチルエステルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチルエステル=1:1)で精製し標題化合物(572mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.03 (9H, s), 0.99 (2H, t, J=8.5Hz), 1.42 (9H, br s), 3.63 (2H, br s), 4.18 (2H, t, J=8.5Hz), 4.91 (1H, br s), 5.12 (1H, br s), 5.75 (1H, br s), 8.71 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 373 ($M+H$)⁺.

[参考例411] (1S)-2-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソアセチル}アミノ)-1-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチルカルバミン酸 2-(トリメチルシリル)エチル エステル



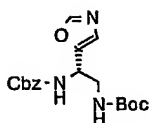
参考例 410 で得た化合物 (125 mg) をエタノール (5 ml) に溶解し、この溶液に室温でパラトルエンスルホン酸 1 水和物 (70.2 mg) を加えた。反応液を 60℃ で 1 時間攪拌し、室温まで放置した後、減圧下溶媒を留去して淡黄色油状物質を得た。この油状物質を N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、参考例 9 で得た化合物 (90.5 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (54.7 mg) および 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (116 mg) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣に酢酸 エチル エステル (50 ml) および 10% クエン酸水溶液 (50 ml) を加えて分液した。有機層を飽和食塩水 (50 ml)、炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) および飽和食塩水 (50 ml) で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル = 1 : 2) で精製して標題化合物 (98.4 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.02 (9H, s), 1.00 (2H, dd, J = 9.8, 7.4 Hz), 3.80-4.02 (2H, m), 4.20 (2H, dd, J = 9.8, 7.4 Hz), 5.23-5.34 (1H, m), 5.54-5.66 (1H, m), 7.72 (1H, dd, J = 8.8, 2.5 Hz), 7.95 (1H, br s), 8.18 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.76 (1H, s), 9.67 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 455 (M+H)⁺.

[参考例 412] (1S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1-(1,3-オキサゾール-5-イル)エチルカルバミン酸 ベンジル エ

ステル

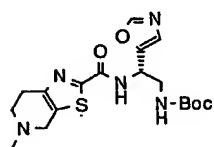


キノリン (8.00 ml) と塩化 p-トルエンスルホン (4.84 g) の混合物を減圧下 75℃ に加熱し攪拌している反応容器に、N-メチルホルムアミド (0.99 ml) を滴下した。生じた気体をリービッヒ冷却管で冷却して液体とし、-78℃ に冷却したナスフラスコに回収してメチルイソシアニド (431 mg) を調製した。得られたメチルイソシアニド (406 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (12 ml) に窒素雰囲気下、-78℃ で n-ブチルリチウム (1.33 M ヘキサン溶液, 9.56 ml) を加え 15 分間攪拌した。反応液に (2S)-2-[[(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ]-3-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] プロピオン酸 メチル エステル (Synth. Comm., 1993 年, 23 巻, 703 頁) (0.996 g) のテトラヒドロフラン溶液 (5 ml) を -78℃ で滴下し、55 分間攪拌した。反応液を 0℃ に昇温し 15 分間攪拌した後、再び -78℃ に冷却し酢酸 (0.73 ml) を加えた。反応液を 0℃ で更に 35 分間攪拌した後、減圧濃縮し残渣をジエチルエーテル (80 ml) で希釈し、水 (50 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で順次洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2% → 3% メタノール/塩化メチレン) にて精製し、標題化合物 (609 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (9H, s), 3.45–3.60 (2H, m), 4.80–4.94 (1H, m), 4.95–5.05 (1H, m), 5.06–5.17 (2H, m), 5.70–5.85 (1H, m), 6.98 (1H, s), 7.28–7.40 (5H, m), 7.81 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 362 ($M+H$) $^+$.

[参考例 413] (2S) - 2 - { [(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 2 - (1, 3 - オキサゾール - 5 - イル) エチルカルバミン酸 tert - プチル エステル

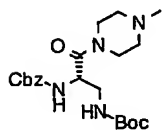


参考例 353 に記載された方法と同様にして、参考例 412 で得た化合物を脱保護し、参考例 323 で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (9H, s), 2.51 (3H, s), 2.76 - 2.88 (2H, m), 2.89 - 2.97 (2H, m), 3.58 - 3.78 (4H, m), 4.84 - 4.96 (1H, m), 5.36 - 5.45 (1H, m), 7.07 (1H, s), 7.82 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.85 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 408 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

[参考例 414] (1S) - 1 - { [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] メチル } - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチルカルバミン酸 ベンジル エステル



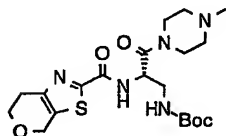
参考例 406 で得た化合物 (677mg) の塩化メチレン (10ml) 溶液に N - メチルピペラジン (0.266ml)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド 塩酸塩 (575mg)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (270mg) を加え、室温にて 6 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と塩化メチレンを加え分液後、飽和食塩水で洗浄した。有

機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝20：1）で精製し、標題化合物（816mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 2.30 (3H, s), 2.32–2.51 (4H, m), 3.15–3.25 (1H, m), 3.38–3.50 (1H, m), 3.53–3.70 (4H, m), 4.76–4.84 (1H, m), 4.97–5.03 (1H, m), 5.10 (2H, br s), 5.85 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 7.29–7.38 (5H, m)

MS (ESI) m/z : 421 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例415] (2S)-2-[(6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾール-2-イルカルボニル)アミノ]-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

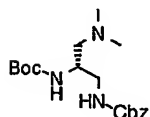


参考例353に記載された方法と同様にして、参考例414で得た化合物を脱保護し、参考例56で得た化合物と縮合させ、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (9H, s), 2.31 (3H, s), 2.33–2.58 (4H, m), 2.94 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 3.32–3.41 (1H, m), 3.50–3.76 (5H, m), 4.04 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 4.87 (2H, s), 5.07–5.14 (1H, m), 5.15–5.22 (1H, m), 8.10 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$).

MS (ESI) m/z : 454 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例 416] (2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-(ジメチルアミノ)プロピルカルバミン酸 ベンジル エステル

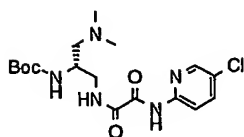


参考例 400 で得た化合物 (1.02 g) の塩化メチレン (50.0 ml) 溶液にトリエチルアミン (1.05 ml) を加え、 -78°C に冷却した。この溶液に塩化メタンスルホニル (0.464 ml) を滴下した。この混合物を攪拌しながら 3 時間かけて 0°C まで昇温した。反応液に 10% クエン酸水溶液と塩化メチレンを加え分液後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮して得られた残渣を 2 M ジメチルアミンテトラヒドロフラン溶液 (15.0 ml) に溶解し、封管中 80°C で 16 時間加熱した。反応液を室温に冷却し、減圧下濃縮後塩化メチレンで希釈した。この溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=10:1) で精製し、標題化合物 (1.03 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 3.23 (6H, s), 2.25–2.42 (2H, m), 3.20–3.30 (1H, m), 3.40–3.50 (1H, m), 3.62–3.72 (1H, m), 5.10 (3H, s), 5.20–5.90 (1H, m), 7.27–7.40 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 352 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

[参考例 417] (1S)-2-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソアセチル}アミノ)-1-[(ジメチルアミノ)メチル]エチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

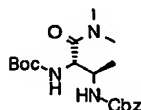


参考例 351 に記載された方法と同様にして、参考例 416 で得た化合物を脱保護し、参考例 9 で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.27 (6H, s), 2.29–2.46 (2H, m), 3.40–3.86 (3H, m), 4.94–5.30 (1H, m), 7.71 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 8.21 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.31 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.57 (1H, br s), 9.75 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 400 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[参考例 418] (1R, 2S)–2–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]–3–(ジメチルアミノ)–1–メチル–3–オキソプロピルカルバミン酸 ベンジル エステル



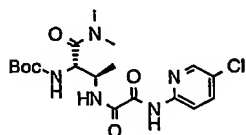
参考例 366 に記載された方法と同様にして、(2S, 3R)–3–{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}–2–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ] 酪酸 (Bull. Chem. Soc. Jpn., 1995年, 38巻, 1369頁) とジメチルアミン 塩酸塩から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.42 (9H, s), 2.92 (3H, br s), 3.10 (3H, br s), 4.13 (1H, br s), 4.55–4.65 (1H, m), 4.91 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=12.2\text{ Hz}$), 5.08 (1H, d, $J=12.2\text{ Hz}$), 5.60–5.70 (1H, m), 7.2

7-7.38 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 380 (M+H)⁺.

[参考例419] (1S, 2R) - 2 - ({ 2 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) アミノ] - 2 - オキソアセチル } アミノ) - 1 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] プロピルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

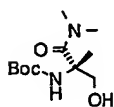


参考例351に記載された方法と同様にして、参考例418で得た化合物を脱保護し、参考例9で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.30 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.43 (9H, s), 2.94 (3H, s), 3.15 (3H, s), 4.33-4.44 (1H, m), 4.68-4.74 (1H, m), 5.65 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.53 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.71 (1H, dd, J=8.8, 2.7 Hz), 8.18 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.30 (1H, d, J=2.7 Hz), 9.67 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 428 (M+H)⁺.

[参考例420] (1S) - 2 - (ジメチルアミノ) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 2 - オキソエチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



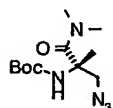
参考例366に記載された方法と同様にして、(2S) - 2 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン酸とジメチルアミン 塩酸塩から標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.47 (9H, s), 2.78 (3H, s),

2.95–3.04 (6H, m), 3.61–4.06 (2H, m), 4.61–5.02 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 247 (M+H)⁺.

[参考例421] (1S)-1-(アジドメチル)-2-(ジメチルアミノ)-1-メチル-2-オキソエチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

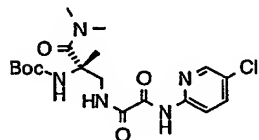


参考例339に記載された方法と同様にして、参考例420で得た化合物から標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.49, 1.50 (total 9H, each s), 2.74 (3H, s), 2.95–3.08 (6H, m), 3.46–3.70 (2H, m), 4.82–5.20 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 272 (M+H)⁺.

[参考例422] (1S)-1-[(2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソアセチル)アミノ]メチル]-2-(ジメチルアミノ)-1-メチル-2-オキソエチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



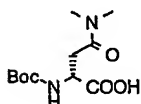
参考例340に記載された方法と同様にして、参考例421で得た化合物を還元し、参考例9で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.44, 1.47 (total 9H, each s), 2.74, 2.77 (total 3H, each s), 2.95–3.01 (6H, m), 3.59–3.87 (2H, m), 4.81–5.20 (1H, m), 7.66–7.74 (1H, m), 7.75–7.83 (1H

, m), 8.13–8.22 (1H, m), 8.31 (1H, s), 9.72 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 428 (M+H)⁺.

[参考例423] (2R)–2–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]–4–(ジメチルアミノ)–4-オキソ酪酸

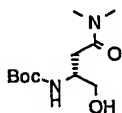


(3R)–4–(ベンジルオキシ)–3–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]–4-オキソ酪酸 (3.23 g)、ジメチルアミン 塩酸塩 (1.63 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.35 g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (15.0 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (50 ml) の混合物に、トリエチルアミン (2.79 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣に酢酸 エチル エステル (200 ml) および水 (200 ml) を加えて分液し、有機層を10%クエン酸水溶液 (100 ml)、飽和食塩水 (100 ml)、炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) および飽和食塩水 (100 ml) で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し無色油状物質を得た。この油状物質に10%パラジウム炭素 (1.00 g) およびメタノール (100 ml) を加えて、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。触媒を濾去した後、減圧下溶媒を留去し、酢酸 エチル エステルおよびヘキサンを加えて固化し標題化合物 (2.34 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (9H, s), 2.62–2.74 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.18–3.27 (1H, m), 4.46–4.55 (1H, m), 5.84 (1H, d, J=5.6 Hz).

MS (ESI) m/z : 261 (M+H)⁺.

[参考例424] (1R)-3-(ジメチルアミノ)-1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソプロピルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

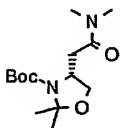


参考例423で得た化合物(2.30g)、1,2-ジメトキシエタン(20ml)およびN-メチルモルホリン(1.70ml)の混合物を-15℃に冷却し、この反応液にクロロギ酸 イソブチル エステル(1.28ml)を滴下した。滴下終了後、同温にて5分間攪拌し、析出した無色粉末を濾去した。この粉末を1,2-ジメトキシエタン(2×20ml)で洗浄し、濾液および洗浄液をすべて合わせ、この溶液を-15℃まで冷却した。この溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(502mg)を含む水溶液(4ml)を一度に加え、さらに水(150ml)を加えた。この反応液に酢酸 エチル エステル(250ml)を加えて分液した。水層を塩化メチレン(3×150ml)で抽出し、すべての有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(8%メタノール-塩化メチレン)で精製し、標題化合物(1.06g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.44 (9H, s), 2.68 (1H, dd, J=15.6, 4.3 Hz), 2.78 (1H, dd, J=15.6, 6.3 Hz), 2.96 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.66-3.98 (4H, m), 5.61 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 247 (M+H)⁺.

[参考例425] (4R)-4-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル エステル

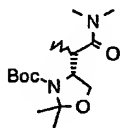


参考例 424 で得た化合物 (1.06 g) および 2, 2-ジメトキシプロパン (30 ml) の混合物に 3 フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (1 滴) を加えて室温で終夜攪拌した。減圧下濃縮した後、得られた粉末をヘキサンで洗浄して標題化合物 (584 mg) を得た。さらに、洗浄液を減圧下濃縮して粗精製物の標題化合物 (485 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39–1.66 (15H, m), 2.30–2.57 (1H, m), 2.69–3.07 (7H, m), 3.83–4.00 (1H, m), 4.00–4.11 (1H, m), 4.26 (1H, br s)

MS (ESI) m/z : 287 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例 426] (4R)–4–[2–(ジメチルアミノ)–1–メチル–2–オキソエチル]–2, 2–ジメチル–1, 3–オキサゾリジン–3–カルボン酸
tert–ブチル エステル



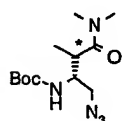
参考例 425 で得た化合物 (952 mg) をテトラヒドロフラン (30 ml) に溶解し、この溶液に–78℃でリチウムビス(トリメチルシリル)アミドテトラヒドロフラン溶液 (1.0 M, 6.97 ml) を滴下した。同温にて 30 分間攪拌後、ヨウ化メチル (434 μ l) を滴下し、室温で 3 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 ml) および酢酸エチルエステル (150 ml) を加えて分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル エ

ステル＝１：１）で精製して標題化合物（７７４ｍｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : １．０８－１．１９（３Ｈ，ｍ），１．４２－１．６８（１５Ｈ，ｍ），２．８９－３．２０（６Ｈ，ｍ），３．２６－３．５８（１Ｈ，ｍ），３．８３－４．２８（３Ｈ，ｍ）．

MS (ESI) m/z : ３０１（ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+$ ．

〔参考例４２７〕（１Ｒ）－１－（アジドメチル）－３－（ジメチルアミノ）－２－メチル－３－オキソプロピルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



参考例４２６で得た化合物（６９８ｍｇ）をメタノール（３０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、この溶液にトリフルオロ酢酸（１０ｍｌ）を加えた。この溶液を室温で終夜攪拌した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に塩化メチレン（１００ｍｌ）および飽和炭酸ナトリウム水溶液（１００ｍｌ）を加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を塩化メチレン（５０ｍｌ）に溶解し、この溶液に－７８℃でトリエチルアミン（０．６４７ｍｌ）および塩化メタンスルホニル（２６９μｌ）を加え、０℃まで昇温し３０分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍｌ）を加えて分液し、水層を塩化メチレン（５０ｍｌ）で抽出した。得られた有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣にN-メチルピロリドン（５ｍｌ）およびアジ化ナトリウム（４５２ｍｇ）を加え、この混合物を５０℃で終夜攪拌した。室温まで放置した後、反応液に水（１００ｍｌ）およびジエチルエーテル（１００ｍｌ）を加えて分液し、有機層を水（１００ｍｌ）で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去しシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝１：１）で精製し、標題化合物の２位の立体異性体A（高極性化

合物, 108mg) および立体異性体B (低極性化合物, 37.9mg) を得た。

異性体A:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.45 (9H, s), 2.96 (3H, s), 2.99–3.07 (1H, m), 3.07 (3H, s), 3.45 (1H, dd, $J=12.6, 3.8\text{Hz}$), 3.57–3.70 (1H, m), 3.90–4.00 (1H, m), 4.71–4.82 (1H, m).

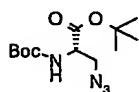
MS (ESI) m/z : 286 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

異性体B:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.43 (9H, s), 2.95 (3H, s), 3.05–3.26 (5H, m), 3.51 (1H, dd, $J=12.2, 5.9\text{Hz}$), 3.75–3.90 (1H, m), 6.44 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

MS (ESI) m/z : 286 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例428] (2S)-3-アジド-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロパン酸 tert-ブチル エステル



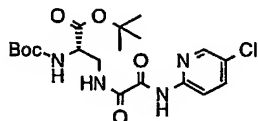
参考例339に記載された方法と同様にして、N-tert-ブトキシカルボニル-L-セリン tert-ブチルエステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 1.49 (9H, s), 3.63–3.75 (2H, m), 4.30–4.37 (1H, m), 5.30–5.39 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 287 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例429] (2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]

－3－（{2－[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]－2-オキソアセチル}アミノ)プロパン酸 tert-ブチル エステル

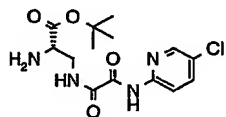


参考例340に記載された方法と同様にして、参考例429で得た化合物を還元し、参考例9で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 1.49 (9H, s), 3.69–3.81 (2H, m), 4.32–4.43 (1H, m), 5.34–5.44 (1H, m), 7.71 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$), 7.92 (1H, br s), 8.20 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.31 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 9.72 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 443 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[参考例430] (2S)－2-アミノ－3－（{2－[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]－2-オキソアセチル}アミノ)プロパン酸 tert-ブチル エステル 塩酸塩



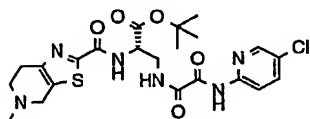
参考例429で得た化合物 (1.24 g) の酢酸 エチル エステル (10.5 ml) 溶液に4規定塩酸酢酸 エチル エステル溶液 (3.50 ml) を加え、室温にて16時間攪拌した。析出した不溶物を濾取し、酢酸 エチル エステルで洗浄後乾燥し、標題化合物 (925 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.43 (9H, s), 3.60–4.30 (3H, m), 8.00–8.10 (2H, m), 8.45–8.68 (4H, m), 9.20–9.31 (1H, m), 10.26, 10.32 (total

1H, each s).

MS (ESI) m/z : 343 (M+H)⁺.

[参考例431] (2S)-3-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソアセチル}アミノ)-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}プロパン酸 tert-ブチル エステル

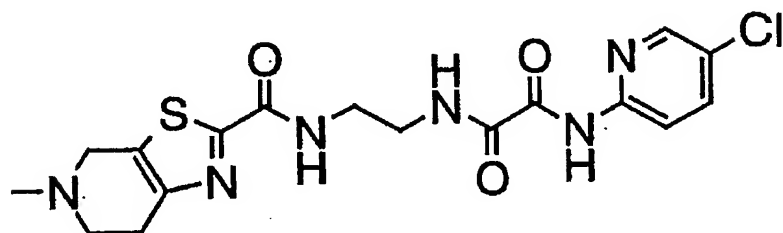


参考例430で得た化合物(920mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に参考例5で得た化合物(992mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(700mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(328mg)を加え、室温にて15時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に飽和重曹水とジクロロメタンを加えて分液後、水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=20:1)で精製し、標題化合物(421mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.51 (9H, s), 2.53 (3H, s), 2.82-2.89 (2H, m), 2.97 (2H, t, J=5.4Hz), 3.75 (2H, s), 3.83-3.96 (2H, m), 4.79 (1H, dd, J=12.6, 5.5Hz), 7.71 (1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 7.96 (1H, d, J=7.6Hz), 7.98-8.03 (1H, m), 8.19 (1H, d, J=8.8Hz), 8.31 (1H, d, J=2.4Hz), 9.68 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 523 (M+H)⁺.

[実施例1] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -(2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}エチル)エタンジアミド



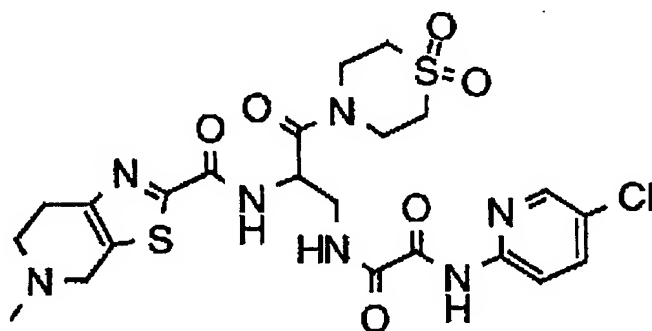
参考例13で得た化合物(0.26g)のN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)溶液に、室温で参考例5で得た化合物(0.29g、1.4mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.19g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.36g)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.48ml)を順次加え、室温で2日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をクロロホルム/メタノール(9/1)からなる混合溶媒で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=97/3)にて分離、精製し、目的とする画分を濃縮した。得られた残渣に1規定塩酸/エタノールを加え塩酸塩とし、濃縮後、残渣にメタノール/ジエチルエーテルからなる混合溶媒を加え、生じた沈殿をろ取し、標記化合物(0.25g)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.91 (3H, s), 3.02-3.25 (2H, m), 3.25-3.48 (5H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 4.35-4.50 (1H, m), 4.65-4.78 (1H, m), 8.01 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.45 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 9.03 (0.5H, t,

$J = 5.6 \text{ Hz}$), 9.22 (0.5 H , t, $J = 5.6 \text{ Hz}$), 10.22 (1 H , s), 11.37 (1 H , br s)

MS (FAB) m/z : 423 ($M+H$).

[実施例 2] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -(3-(1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イル)-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-オキソプロピル)エタンジアミド 塩酸塩



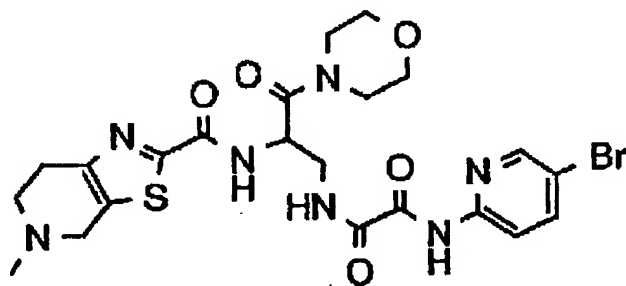
参考例 16 で得られた化合物 (477 mg) のエタノール (5.0 ml) 溶液に飽和塩酸エタノール溶液 (10 ml) を加え、室温にて 4 時間攪拌後、反応液を減圧下濃縮した。残渣を N,N -ジメチルホルムアミド (15 ml) に溶解し、参考例 9 で得た化合物 (25.6 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (273 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (154 mg)、及びトリエチルアミン (0.303 ml) を加え室温にて 17 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を塩化メチレンで希釈後、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール = $20:1$) で精製した。得られた粗成生物を塩化メチレン (5 ml) 及びエタノール (5 ml) に溶解し、1 規定塩酸エタノール溶液 (0.70 ml) を加え、室温で 30 分攪拌後、減圧下濃縮した。残渣

にジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾取、洗浄して標題化合物の塩酸塩 (335mg) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.93 (3H, s), 3.05–3.33 (5H, m), 3.35–3.78 (5H, m), 3.80–4.13 (4H, m), 4.38–4.50 (1H, m), 4.67–4.77 (1H, m), 5.12–5.22 (1H, m), 7.98–8.08 (2H, m), 8.44, (1H, dd, $J=2.2, 1.2\text{Hz}$), 8.94 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 9.25–9.40 (1H, m), 10.32 (1H, s), 11.30–11.60 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 584 [$(\text{M}+\text{H})^+$, C1^{35}], 586 [$(\text{M}+\text{H})^+$, C1^{37}].

[実施例3] N^1 -(5-プロモピリジン-2-イル) - N^2 -[2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-(モルホリン-4-イル)-3-オキソプロピル]エタンジアミド 塩酸塩



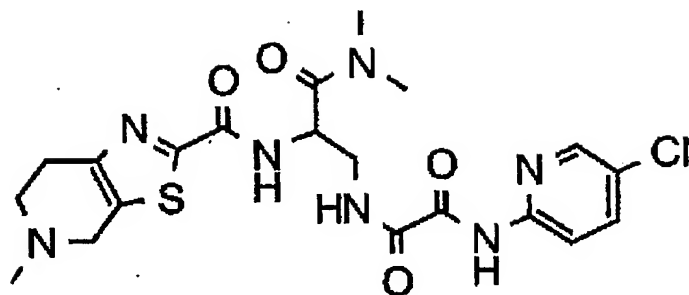
参考例17で得た化合物 (241mg) のジオキサン (3.0ml) 溶液に4規定塩酸ジオキサン溶液 (5.0ml) を加え、室温にて15時間攪拌後、反応液を減圧下濃縮した。残渣をN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) に溶解し、参考例10で得た化合物 (174mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピ

ル) - 3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (153mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (86.3mg)、及びトリエチルアミン (0.184ml) を加え室温にて4日間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を塩化メチレンで希釈後、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=25:1) で精製した。得られた粗成生物を塩化メチレン (2ml) 及びエタノール (2ml) に溶解し、1規定塩酸エタノール溶液 (0.300ml) を加え、室温で30分攪拌後、減圧下濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾取、洗浄して標題化合物 (155.3mg) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.92 (3H, s), 3.10-3.80 (14H, m), 4.25-4.80 (2H, br), 5.03-5.13 (1H, m), 7.98 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.13 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 8.53 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.78 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 9.25-9.40 (1H, m), 10.28 (1H, s), 10.85-11.15 (1H, br).

MS (ESI) m/z : 580 [$(\text{M}+\text{H})^+$, Br^{79}], 582 [$(\text{M}+\text{H})^+$, Br^{81}].

[実施例4] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル) - N^2 -(3-(ジメチルアミノ)-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-オキソプロピル)エタンジアミド 塩酸塩

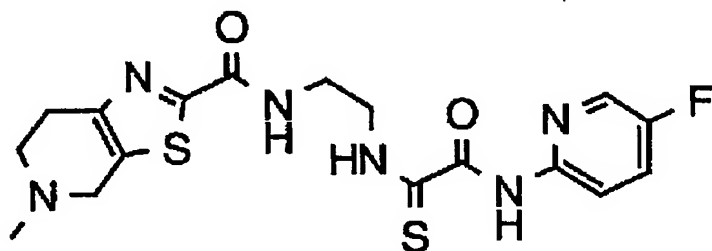


参考例 18 で得た化合物 (84.3 mg) のジオキサン (2.0 ml) 溶液に 4 規定塩酸ジオキサン溶液 (3.0 ml) を加え、室温にて 13 時間攪拌後、反応液を減圧下濃縮した。残渣を N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、参考例 9 で得た化合物 (55.2 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (59.0 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (33.2 mg)、及びトリエチルアミン (0.0654 ml) を加え室温にて 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を塩化メチレンで希釈後、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=25：1) で精製した。得られた粗成生物を塩化メチレン (2 ml) 及びエタノール (2 ml) に溶解し、1 規定塩酸エタノール溶液 (0.120 ml) を加え、室温で 30 分攪拌後、減圧下濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾取、洗浄して標題化合物 (45.3 mg) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.85 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.00-3.42 (3H, m), 3.14 (3H, s), 3.45-3.80 (3H, m), 4.30-4.85 (2H, br), 5.03-5.13 (1H, m), 7.95-8.08 (2H, m), 8.46 (1H, dd, $J=1.8, 0.9\text{ Hz}$), 8.69 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 9.30 (1H, br s), 10.28 (1H, s), 11.05-11.45 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 494 [(M+H)⁺, C1³⁵], 496 [(M+H)⁺, C1³⁷].

[実施例5] N-[2-({2-[(5-フルオロピリジン-2-イル) アミノ] -2-オキソエタンチオイル} アミノ) エチル] -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

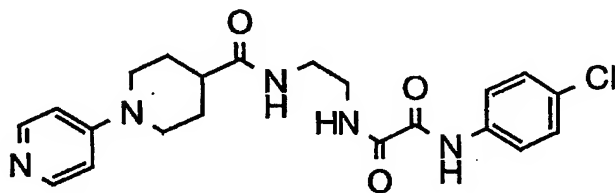


参考例20で得た化合物 (274mg) のジオキサソ (5.0ml) 溶液に4規定塩酸ジオキサソ溶液 (10ml) を加え、室温にて4時間攪拌後、反応液を減圧下濃縮した。残渣をN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) に溶解し、参考例5で得た化合物 (196mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (307mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (130mg)、及びトリエチルアミン (0.200ml) を加え室温にて16時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を塩化メチレンで希釈後、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (SI-40B-L、塩化メチレン：メタノール=100：1→50：1) で精製した。得られた粗成生物を塩化メチレン (2ml) 及びエタノール (3ml) に溶解し、1規定塩酸エタノール溶液 (0.550ml) を加え、室温で30分攪拌後、減圧下濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾取、洗浄して標題化合物 (230mg) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.86 (3H, s), 3.07–3.18 (2H, m), 3.40–3.56 (2H, m), 3.58–3.65 (2H, m), 3.77–3.85 (2H, m), 4.38–4.55 (2H, br), 7.88 (1H, dt, $J=2.9, 8.7\text{Hz}$), 8.14 (1H, dd, $J=9.0, 3.9\text{Hz}$), 8.42 (1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 9.06 (1H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 10.58 (1H, s), 11.12–11.25 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 423 ($M+H$) $^+$.

【実施例6】 N^1 -(4-クロロフェニル)- N^2 -[2-({ [1-(ピリジン-4-イル) ピペリジン-4-イル] カルボニル } アミノ) エチル] エタンジアミド 塩酸塩



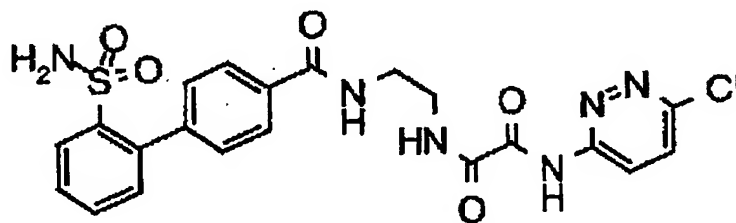
参考例21で得た化合物(171mg)のジオキサン(5.0ml)溶液に4規定塩酸ジオキサン溶液(10ml)を加え、室温にて4時間攪拌後、反応液を減圧下濃縮した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジンカルボン酸(Tetrahedron, 1998年, 44巻, 7095頁)(124mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(192mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(81.2mg)、及びトリエチルアミン(0.139ml)を加え室温にて2日間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を塩化メチレンで希釈後、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=9:1→8:1)で精製した。

得られた粗成生物を塩化メチレン (2.0 ml) 及びエタノール (2.0 ml) に溶解し、1 規定塩酸エタノール溶液 (0.170 ml) を加え、室温で2時間攪拌後、減圧下濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾取、洗浄して標題化合物 (55.1 mg) を淡橙色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.50–1.65 (2H, m), 1.78–1.88 (2H, m), 2.45–2.60 (1H, m), 3.15–3.50 (6H, m), 4.21–4.27 (2H, m), 7.19 (2H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.42 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.86 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.06 (1H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 8.20 (2H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 8.96 (1H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 10.77 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 430 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}1^{35}$], 432 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}1^{37}$].

[実施例7] N^1 –[2–({[2′–(アミノスルホニル)[1,1′–ビフェニル]–4–イル]カルボニル}アミノ)エチル]– N^2 –(6–クロロピリダジン–3–イル)エタンジアミド



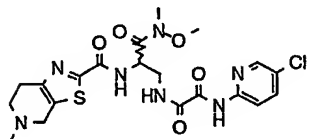
参考例11で得た化合物 (171 mg) のテトラヒドロフラン (9.0 ml) 溶液に水酸化リチウム (29.0 mg) を加え、室温にて2日間攪拌後、反応液を減圧下濃縮した。残渣をN,N–ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、参考例23で得た化合物 (225 mg) のN,N–ジメチルホルムアミド (5.0 ml) 溶液に加えた。この溶液に1–(3–ジメチルアミノプロピル)–3–

エチルカルボジイミド 塩酸塩 (203mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (143mg) を加え室温にて12時間、その後50℃にて4時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に水と飽和重曹水を加えてスラリーし、不溶の固体を濾取した。得られた固体を10%クエン酸水溶液に懸濁し、30分間攪拌後、不溶物を濾取水洗した。得られた粉末をエタノール-ジエチルエーテルの混液でスラリーし、濾取、洗浄する事で標題化合物 (193mg) を淡橙色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 3.32–3.52 (4H, m), 7.28–7.35 (3H, m), 7.46 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.57–7.68 (2H, m), 7.85 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 8.03 (1H, dd, $J=7.3, 1.8\text{Hz}$), 8.30 (1H, dd, $J=9.5, 1.8\text{Hz}$), 8.60–8.68 (1H, m), 9.24–9.33 (1H, m), 11.03 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 503 [$(\text{M}+\text{H})^+$, C1^{35}], 505 [$(\text{M}+\text{H})^+$, C1^{37}].

[実施例8] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -(3-[メトキシ(メチル)アミノ]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-オキソプロピル)エタンジアミド 塩酸塩



参考例326で得た化合物 (507mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (20ml) に溶解し、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン 塩酸塩 (634mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (88mg)、1-(3-ジメチルアミ

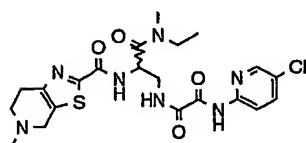
ノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド 塩酸塩 (498mg)、トリエチルアミン (902 μ l) を加え、室温で20時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に塩化メチレン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール=9:1) で精製した。この粗精製物に4規定塩酸酢酸 エチル エステル溶液 (15ml) を加え、室温で5分攪拌した後溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣にN, N-ジメチルホルムアミド (10ml)、参考例9で得た化合物 (350mg)、1 - (3-ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド 塩酸塩 (498mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (176mg)、トリエチルアミン (361 μ l) を加えた。室温で3日間攪拌した後、溶媒を減圧下に留去し、残渣に塩化メチレン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール=93:7) で精製し、淡黄色固体 (452mg) を得た。このうち438mgをメタノール (5.0ml) と塩化メチレン (10ml) の混合溶媒に溶かし、1規定塩酸エタノール溶液 (859 μ l) を加え、水 (10ml) を加え、溶媒を減圧下に留去した。残渣に少量のメタノールとジエチルエーテルを加えて、生じた固体をろ取し、標題化合物 (429mg) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.91-2.95 (3H, m), 3.06-3.85 (12H, m), 4.47 (1H, br s), 4.71 (1H, br s), 5.04 (1H, br s), 7.99-8.08 (2H, m), 8.45-8.47 (1H, m), 8.94 (1H, s), 9.37 (1H, br s), 10.26 (1H, s), 11.27-11.43 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 510 ($M+H$) $^+$.

[実施例9] N^1 - (5-クロロピリジン-2-イル) - N^2 - (3- [エチル (

メチル) アミノ} - 2 - { [(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチア
ゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ} - 3 - オキソプロ
ピル) エタンジアミド 塩酸塩

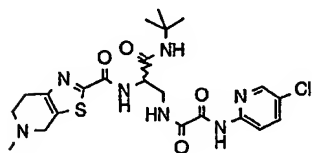


実施例 8 に記載された方法と同様にして参考例 3 2 6 で得た化合物を N - エチル
メチルアミンと縮合し、脱保護の後、参考例 9 で得た化合物と縮合して標題化
合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1. 0 1 (1. 5H, t, $J=7. 1\text{ Hz}$)
, 1. 2 0 (1. 5H, t, $J=7. 1\text{ Hz}$), 2. 8 3 (1. 5H, s), 2
. 9 1 (3H, s), 3. 1 2 (1. 5H, s), 3. 1 5 - 3. 7 0 (8H,
m), 4. 4 7 (1H, br s), 4. 6 6 (1H, br s), 5. 0 4 -
5. 0 8 (1H, m), 8. 0 0 - 8. 0 5 (2H, m), 8. 4 5 - 8. 4 6
(1H, m), 8. 7 1 (1H, t, $J=5. 9\text{ Hz}$), 9. 3 1 (1H, br
s), 10. 2 6 (0. 5H, s), 10. 3 1 (0. 5H, s).

MS (ESI) m/z : 508 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 10] N^1 - (3 - (tert - ブチルアミノ) - 2 - { [(5 - メチ
ル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イ
ル) カルボニル] アミノ} - 3 - オキソプロピル) - N^2 - (5 - クロロピリジ
ン - 2 - イル) エタンジアミド 塩酸塩

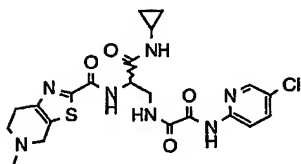


実施例 3 に記載された方法と同様にして、参考例 3 2 7 で得た化合物を脱保護し
た後、参考例 9 で得た化合物と縮合し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.24 (9H, s), 2.94 (3H, s), 3.10–3.32 (2H, m), 3.41–3.78 (4H, m), 4.37–4.52 (1H, m), 4.56–4.80 (2H, m), 7.79 (1H, br s), 7.99–8.08 (2H, m), 8.46 (1H, s), 8.63–8.71 (1H, m), 9.12–9.25 (1H, m), 10.21 (1H, s), 11.13–11.40 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 522 ($M+H$) $^+$.

[実施例 11] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)-3-シクロプロピルアミノ- N^2 -{2-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボニル) アミノ]-3-オキソプロピル}エタンジアミド 塩酸塩



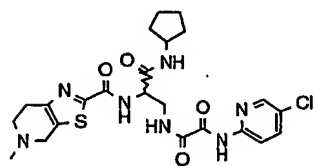
参考例 328 で得た化合物 (310 mg) の塩化メチレン (1.0 ml) 溶液に 4 規定塩酸-ジオキササン溶液 (2.0 ml) を加え、45℃ で 30 分間した。不溶物を濾取し、酢酸 エチル エステルで洗浄後、減圧下乾燥し、脱保護体を淡黄色粉末として得た。この粉末、参考例 9 で得た化合物 (165 mg) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (99 mg) の N, N -ジメチルホルムアミド (6.0 ml) 溶液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (210 mg) を加え、室温で 20 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=49:1→24:1) で精製し、標題化合物のフリー体 (222 mg) を淡黄色粉末として得た。標

題化合物のフリー体 (200mg) をエタノールに懸濁し、1 規定塩酸-エタノール溶液 (0.500ml) を加えて溶解した。この溶液を減圧下濃縮し、標題化合物 (209mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.42–0.46 (2H, m), 0.57–0.62 (2H, m), 2.55–2.63 (1H, m), 2.94 (3H, s), 3.19 (2H, br s), 3.35–3.42 (2H, m), 3.45–3.80 (2H, m), 4.40–4.56 (2H, m), 4.69–4.78 (1H, m), 8.00–8.06 (2H, m), 8.26 (1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 8.46 (1H, q, $J=1.1\text{Hz}$), 8.77 (1H, br s), 9.24 (1H, br s), 10.22 (1H, s), 11.09 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 506 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[実施例12] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -(3-(シクロペンチルアミノ)-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-オキソプロピル)エタンジアミド 塩酸塩



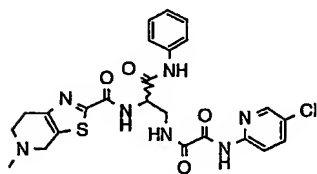
実施例3に記載された方法と同様にして、参考例329で得た化合物を脱保護した後、参考例9で得た化合物と縮合し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.33–1.54 (4H, m), 1.55–1.68 (2H, m), 1.70–1.83 (2H, m), 2.93 (3H, s), 3.10–3.31 (2H, m), 3.53–3.68 (3H, m), 3.69–3.78 (1H, m), 3.92–4.03 (1H, m), 4.38–

4. 49 (1H, m), 4. 54-4. 62 (1H, m), 4. 67-4. 78 (1H, m), 7. 99-8. 07 (2H, m), 8. 13 (1H, br s), 8. 44-8. 48 (1H, m), 8. 68-8. 78 (1H, m), 9. 15-9. 28 (1H, m), 10. 21 (1H, s), 11. 25-11. 47 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 534 (M+H)⁺.

[実施例13] N¹-(3-アニリノ-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-オキソプロピル)-N²-(5-クロロピリジン-2-イル)エタンジアミド 塩酸塩



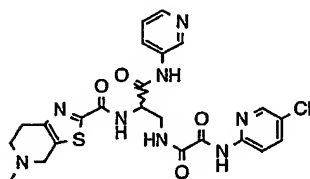
実施例3に記載された方法と同様にして、参考例330で得た化合物を脱保護した後、参考例9で得た化合物と縮合し、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2. 94 (3H, s), 3. 13-3. 32 (2H, m), 3. 51 (1H, br s), 3. 59-3. 84 (3H, m), 4. 38-4. 53 (1H, m), 4. 69-4. 81 (2H, m), 7. 06 (1H, t, J=7. 4Hz), 7. 31 (2H, t, J=7. 4Hz), 7. 58 (2H, d, J=7. 4Hz), 7. 99-8. 07 (2H, m), 8. 45-8. 47 (1H, m), 9. 00-9. 07 (1H, m), 9. 34-9. 46 (1H, m), 10. 22-10. 29 (2H, m), 11. 07-11. 35 (1H, m).

MS (EI) m/z : 541 (M⁺).

[実施例14] N¹-(5-クロロピリジン-2-イル)-N²-(2-[(5-

メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-
イル) カルボニルアミノ] -3-オキソ3- [(ピリジン-3-イル) アミノ]
プロピル} エタンジアミド 塩酸塩

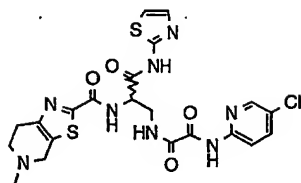


実施例 3 に記載された方法と同様にして、参考例 331 で得た化合物を脱保護した後、参考例 9 で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.93 (3H, s), 3.12-3.31 (2H, m), 3.43-3.56 (1H, m), 3.68-3.78 (2H, m), 3.81-3.90 (1H, m), 4.38-4.50 (1H, m), 4.68-4.79 (2H, m), 7.73-7.82 (1H, m), 8.01-8.03 (2H, m), 8.28-8.40 (1H, m), 8.44-8.45 (1H, m), 8.50 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 9.00 (1H, br s), 9.17-9.27 (1H, br), 9.38-9.51 (1H, br), 10.23 (1H, s), 10.95-11.09 (1H, br), 11.31-11.55 (1H, br).

MS (ESI) m/z : 543 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 15] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル) - N^2 -{2-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ] -3-[(チアゾール-2-イル) アミノ] -3-オキソプロピル} エタンジアミド 塩酸塩

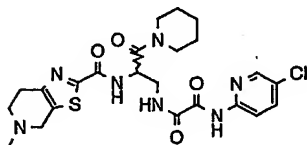


実施例 11 に記載された方法と同様にして、参考例 332 で得た化合物を脱保護した後、参考例 9 で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.95 (3H, s), 3.17–3.26 (2H, m), 3.36–3.47 (1H, m), 3.67–3.76 (2H, m), 3.83–3.92 (1H, m), 4.41–4.51 (1H, m), 4.70–4.86 (2H, m), 7.24 (1H, d, $J=3.7\text{ Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 8.00–8.05 (2H, m), 8.45 (1H, dd, $J=1.6, 1.2\text{ Hz}$), 9.26 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 9.46 (1H, br s), 10.22 (1H, s), 10.98–11.17 (1H, m), 12.49 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 549 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 16] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -{2-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニルアミノ]-3-オキソ-3-(ピペリジン-1-イル)プロピル}エタンジアミド 塩酸塩



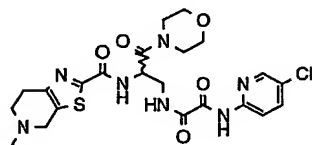
実施例 3 に記載された方法と同様にして、参考例 333 で得た化合物を脱保護した後、参考例 9 で得た化合物と縮合して、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.36–1.65 (6H, m), 2.91 (3H, s), 3.09–3.30 (2H, m), 3.33–3.65 (7H,

m), 3.66–3.76 (1H, m), 4.37–4.48 (1H, m), 4.64–4.77 (1H, m), 5.05–5.14 (1H, m), 7.99–8.03 (2H, m), 8.42–8.47 (1H, m), 8.65–8.76 (1H, m), 9.20–9.35 (1H, m), 10.28 (1H, s), 11.44 (0.5H, br s), 11.59 (0.5H, br s).

MS (ESI) m/z : 534 (M+H)⁺.

[実施例17] N¹–(5–クロロピリジン–2–イル)–N²–[2–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}–3–(モルホリン–4–イル)–3–オキソプロピル]エタンジアミド 塩酸塩

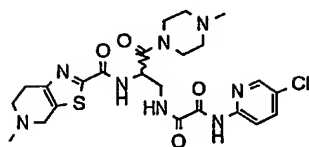


実施例3に記載された方法と同様にして、参考例17で得た化合物を脱保護した後、参考例9で得た化合物と縮合して、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO–d₆) δ: 2.92 (3H, s), 3.03–3.87 (14H, m), 4.34–4.54 (1H, m), 4.61–4.81 (1H, m), 5.02–5.15 (1H, m), 7.96–8.09 (2H, m), 8.43–8.48 (1H, m), 8.78 (1H, br s), 9.24–9.40 (1H, m), 10.28 (1H, s), 11.61–11.10 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 536 (M+H)⁺.

[実施例18] N¹–(5–クロロピリジン–2–イル)–N²–(3–(4–メチルピペラジン–1–イル)–2–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}–3–オキソプロピル)エタンジアミド 二塩酸塩

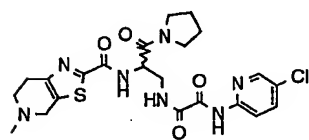


実施例 3 に記載された方法と同様にして、参考例 334 で得た化合物を脱保護した後、参考例 9 で得た化合物と縮合して、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.73 (3H, s), 2.81 (3H, s), 2.89–4.47 (16H, m), 5.11 (1H, br s), 7.99–8.08 (2H, m), 8.44–8.48 (1H, m), 8.82 (1H, br s), 9.37 (1H, t, $J=6.2\text{ Hz}$), 10.35 (1H, s), 11.43 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 549 ($M+H$) $^+$.

[実施例 19] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル) - N^2 -[2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-オキソ-3-(ピロリジン-1-イル)プロピル]エタンジアミド 塩酸塩

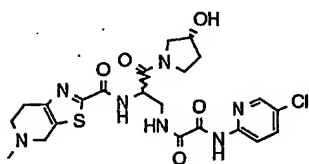


実施例 3 に記載された方法と同様にして、参考例 335 で得た化合物を脱保護した後、参考例 9 で得た化合物と縮合して、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.71–1.87 (2H, m), 1.87–1.96 (2H, m), 2.87 (3H, s), 3.11–3.70 (10H, m), 4.47 (2H, br s), 4.85 (1H, td, $J=7.6, 3.8\text{ Hz}$), 7.99–8.06 (2H, m), 8.44–8.47 (1H, m), 8.74 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 9.29 (1H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 10.29 (1H, s), 11.24 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 520 (M+H)⁺.

[実施例20] N¹-(5-クロロピリジン-2-イル)-N²-(3-[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-オキソプロピル)エタンジアミド 塩酸塩

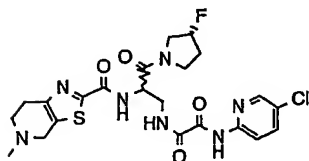


実施例3に記載された方法と同様にして、参考例336で得た化合物を脱保護した後、参考例9で得た化合物と縮合して、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.67-2.05 (2H, m), 2.94 (3H, s), 3.10-3.25 (2H, m), 3.26-3.80 (8H, m), 4.12-4.93 (4H, m), 7.96-8.06 (2H, m), 8.44 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.68-8.82 (1H, m), 9.19-9.32 (1H, m), 10.28 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 536 (M+H)⁺.

[実施例21] N¹-(5-クロロピリジン-2-イル)-N²-(3-[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-オキソプロピル)エタンジアミド 塩酸塩



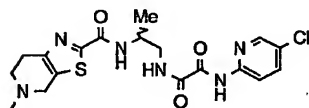
実施例3に記載された方法と同様にして、参考例337で得た化合物を脱保護した後、参考例9で得た化合物と縮合して、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.90-2.43 (2H, m), 2.97

(3H, s), 3.13–3.25 (2H, m), 3.25–4.97 (11H, m), 5.23–5.54 (1H, m), 7.79–8.09 (2H, m), 8.45 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$); 8.83–8.96 (1H, m), 9.24–9.37 (1H, m), 10.27–10.35 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 538 ($M+H$)⁺.

[実施例22] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -(2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}プロピル)エタンジアミド 塩酸塩



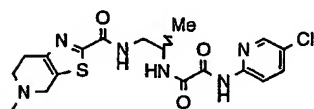
参考例340で得た化合物(357mg)のジオキサン(10ml)溶液に4規定塩酸ジオキサン溶液(10ml)を加え、室温にて4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮乾固し、残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)に溶解した。この溶液に参考例5で得た化合物(204mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(288mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(135mg)を加え、室温にて14時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と塩化メチレンを加えて分液後、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=25:1)で精製し、標題化合物のフリー体(321mg)を得た。このフリー体をエタノール(1.0ml)に溶解し、1規定塩酸エタノール溶液(0.80ml)を加え、室温で30分攪拌後、減圧下濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾取、洗浄して標題化合物(288mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.17 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 2

. 92 (3H, s), 3. 16 (2H, br s), 3. 28-3. 80 (4H, m), 4. 16-4. 29 (1H, m), 4. 45 (1H, br s), 4. 68 (1H, br s), 8. 01 (1H, dd, J=8. 8, 2. 4Hz), 8. 06 (1H, d, J=8. 8Hz), 8. 45 (1H, d, J=2. 4Hz), 8. 83 (1H, d, J=8. 3Hz), 9. 23 (1H, br s), 10. 24 (1H, s), 11. 59 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 437 (M+H)⁺.

[実施例23] N¹-(5-クロロピリジン-2-イル)-N²-(1-メチル-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}エチル)エタンジアミド

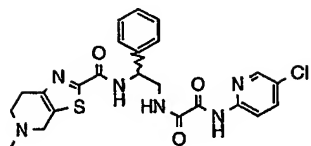


実施例3に記載された方法と同様にして、参考例341で得た化合物を脱保護した後、参考例9で得た化合物と縮合して、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 15 (3H, d, J=6. 6Hz), 2. 92 (3H, s), 3. 04-3. 79 (6H, m), 4. 04-4. 18 (1H, m), 4. 35-4. 51 (1H, m), 4. 60-4. 79 (1H, m), 8. 02 (1H, dd, J=8. 8, 2. 4Hz), 8. 07 (1H, d, J=8. 8Hz), 8. 45 (1H, d, J=2. 4Hz), 9. 02-9. 10 (2H, m), 10. 23 (1H, s), 11. 60 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 437 (M+H)⁺.

[実施例24] N¹-(5-クロロピリジン-2-イル)-N²-(2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-2-フェニルエチル)エタンジアミド 塩酸塩

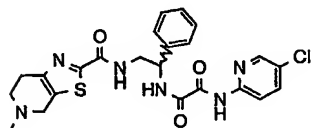


実施例 22 に記載された方法と同様にして、参考例 345 で得た化合物を脱保護した後、参考例 5 で得た化合物と縮合して、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.93 (3H, s), 3.12–3.31 (2H, m), 3.33–3.60 (1H, m), 3.64–3.79 (3H, m), 4.44 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 4.72 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 5.23–5.32 (1H, m), 7.23–7.46 (5H, m), 7.94–8.06 (2H, m), 8.43–8.47 (1H, m), 9.20–9.35 (1H, m), 9.45–9.57 (1H, m), 10.23 (1H, s), 11.41 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 499 ($M+H$) $^+$.

[実施例 25] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル) - N^2 -(2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-フェニルエチル)エタンジアミド 塩酸塩



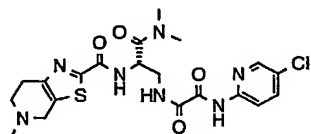
実施例 3 に記載された方法と同様にして、参考例 346 で得た化合物を脱保護した後、参考例 9 で得た化合物と縮合して、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.92 (3H, s), 3.05–3.80 (6H, m), 4.35–4.51 (1H, m), 4.64–4.78 (1H, m), 5.13–5.24 (1H, m), 7.23–7.44 (5H, m), 8.02 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.44 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 9.04–9.12 (1

H, m), 9.69 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 10.27 (1H, s),
11.41 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 499 (M+H)⁺.

[実施例26] N¹-(5-クロロピリジン-2-イル)-N²-(2S)-3-(ジメチルアミノ)-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-オキソプロピル)エタンジアミド 塩酸塩



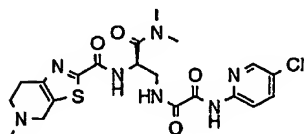
参考例347で得た化合物(423mg)をエタノール(30ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(50mg)を加え、室温で16時間攪拌した。パラジウムをろ去し、ろ液を溶媒を減圧下に留去した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(15ml)に溶解し、参考例323で得た化合物(326mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(445mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(78mg)を加えて室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に塩化メチレン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、分液した。有機層を水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=1:0→19:1)で精製した。得られた粗精製物をメタノール(5.0ml)に溶解し、4規定塩酸ジオキササン溶液(15ml)を加えて室温で90分攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣にN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)、参考例9で得た化合物(260mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(445mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(78mg)、トリエチルアミン(322μl)を加えた。室温で13時間攪拌した後、溶媒を減圧下に留去し、残渣に塩化メチ

レン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝93：7）で精製し、淡黄色固体（228 mg）を得た。これをメタノール（5.0 ml）に溶かし、1規定塩酸エタノール溶液（462 μ l）を加え、水（10 ml）を加え、溶媒を減圧下に留去し、標題化合物（228 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.85 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.17–3.72 (6H, m), 4.37–4.49 (1H, m), 4.66–4.77 (1H, m), 5.07–5.12 (1H, m), 8.01–8.04 (2H, m), 8.45–8.47 (1H, m), 8.70 (1H, br s), 9.28–9.34 (1H, m), 10.28 (1H, s), 11.54–11.69 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 494 ($M+H$) $^+$.

[実施例27] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -((2R)-3-(ジメチルアミノ)-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-オキソプロピル)エタンジアミド 塩酸塩



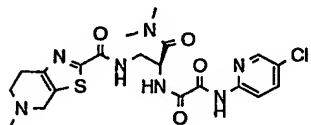
実施例26に記載された方法と同様にして、参考例350で得た化合物を脱保護、参考例323で得た化合物と縮合、続いて脱保護、参考例9で得た化合物と縮合を経て標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.83 (3H, s), 2.90 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.24 (2H, br s), 3.41–3.74 (4H, m), 4.38–4.47 (1H, m), 4.64–4.75 (1H,

m), 5.08 (1H, s), 7.96–8.05 (2H, m), 8.44 (1H, s), 8.64–8.74 (1H, m), 9.26–9.33 (1H, m), 10.26 (1H, s), 11.68–11.82 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 494 (M+H)⁺.

[実施例28] N¹-(5-クロロピリジン-2-イル)-N²-[(1S)-2-(ジメチルアミノ)-1-({[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}メチル)-2-オキソエチル]エタンジアミド 塩酸塩

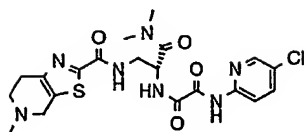


実施例22に記載された方法と同様にして、参考例351で得た化合物を脱保護した後、参考例5で得た化合物を縮合して標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.84 (3H, s), 2.91 (3H, s), 3.16–3.25 (5H, m), 3.40–3.74 (4H, m), 4.42–4.46 (1H, m), 4.69–4.73 (1H, m), 4.97–5.02 (1H, m), 8.01–8.07 (2H, m), 8.457–8.463 (1H, m), 8.94 (1H, d, J=7.6 Hz), 9.11 (1H, br d, J=4.9 Hz), 10.32 (1H, s), 11.84 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 494 (M+H)⁺.

[実施例29] N¹-(5-クロロピリジン-2-イル)-N²-[(1R)-2-(ジメチルアミノ)-1-({[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}メチル)-2-オキソエチル]エタンジアミド 塩酸塩

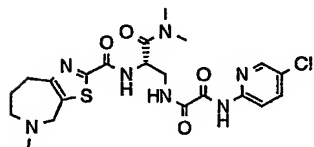


実施例 22 に記載された方法と同様にして、参考例 352 で得た化合物を脱保護した後、参考例 5 で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.84 (3H, s), 2.91 (3H, s), 3.15–3.32 (5H, m), 3.48–3.90 (4H, m), 4.42–4.45 (1H, m), 4.68–4.72 (1H, m), 4.99 (1H, br s), 8.01–8.07 (2H, m), 8.46 (1H, s), 8.94 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 9.10 (1H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 10.32 (1H, br s), 11.78 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 494 ($M+H$) $^+$.

[実施例 30] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル) - N^2 -((2S) -3-(ジメチルアミノ) -2- { [(5-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ [5, 4-c] アゼピン-2-イル) カルボニル] アミノ } -3-オキソプロピル) エタンジアミド 塩酸塩



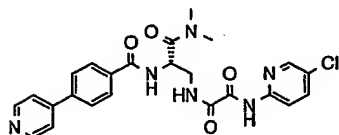
実施例 3 に記載された方法と同様にして、参考例 353 で得た化合物を脱保護した後、参考例 9 で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.95–2.25 (2H, m), 2.88 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.12–3.31 (4H, m), 3.40–3.80 (5H, m), 4.64–4.96 (2H, m), 5.14–5.24 (1H, m), 8.05–8.17 (2H, m), 8.54 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.71 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 9.32–9.4

5 (1H, m), 10.37 (1H, s), 10.78 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 508 (M+H)⁺.

[実施例31] N¹-(5-クロロピリジン-2-イル)-N²-((2S)-3-(ジメチルアミノ)-3-オキソ-2-{[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]アミノ}プロピル)エタンジアミド 塩酸塩

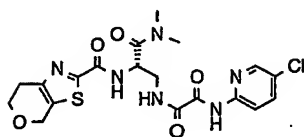


実施例3に記載された方法と同様にして、参考例354で得た化合物を脱保護した後、参考例9で得た化合物と縮合して、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.88 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.30-3.80 (2H, m), 5.16-5.27 (1H, m), 7.97-8.18 (7H, m), 8.30-8.40 (2H, m), 8.46 (1H, d, J=2.4Hz), 8.88 (1H, d, J=8.0Hz), 8.92-9.00 (2H, m), 9.11-9.22 (1H, m), 10.30 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 495 (M+H)⁺.

[実施例32] N¹-(5-クロロピリジン-2-イル)-N²-((2S)-2-[(6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾール-2-イルカルボニル)アミノ]-3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロピル)エタンジアミド



参考例347で得た化合物 (1.00 g) のテトラヒドロフラン溶液 (20 ml) に10%パラジウム炭素 (0.32 g) を加え水素雰囲気下、室温にて4時間

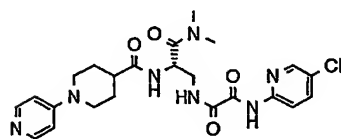
攪拌した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣を再度テトラヒドロフラン（20 ml）に溶解し、10%パラジウム炭素（0.5 g）を加えた。反応液を水素雰囲気下で18時間攪拌後、濾過し、ろ液を減圧濃縮して淡黄色油状物質（668 mg）を得た。得られた油状物質（165 mg）のN, N-ジメチルホルムアミド溶液（6 ml）に参考例56で得た化合物（181 mg）、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩（265 mg）、及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（140 mg）を室温にて加えた。反応液を16時間攪拌した後、クロロホルム（25 ml）を加え、水（25 ml）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（25 ml）で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（2%→3%メタノール/クロロホルム）にて精製し、黄色固体を得た。これを1, 4-ジオキサン（3 ml）に溶解し4規定塩酸ジオキサン溶液（3 ml）を加え、室温にて20時間攪拌後、反応混液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣のN, N-ジメチルホルムアミド溶液（8 ml）に参考例9で得た化合物（127 mg）、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩（197 mg）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（104 mg）、及びトリエチルアミン（71.6 μ l）を室温にて加えた。反応液を25.5時間攪拌した後、反応液にクロロホルム（30 ml）を加え、水（25 ml）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（25 ml）で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（2%メタノール/クロロホルム）にて精製し、標題化合物（99.6 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.86 (3H, s), 2.88–2.95 (2H, m), 3.16 (3H, s), 3.31–3.68 (2H, m), 3.98 (2H, t, $J=5.6\text{ Hz}$), 4.85 (2H, s), 5.05–5.16 (1H, m), 7.99–8.08 (2H, m), 8.47 (1H, s), 8

. 62 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 9.31 (1H, t, $J=6.1$ Hz),
 10.29 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 481 (M+H)⁺.

[実施例33] N¹-(5-クロロピリジン-2-イル)-N²-[(2S)-3-(ジメチルアミノ)-3-オキソ-2-({[1-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル]カルボニル}アミノ)プロピル]エタンジアミド 塩酸塩

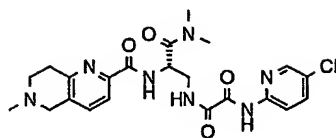


実施例26に記載された方法と同様にして、参考例347で得た化合物を脱保護、1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジンカルボン酸 (Tetrahedron, 1998年, 44巻, 7095頁) と縮合、続いて脱保護、参考例9で得た化合物と縮合して、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.44-1.61 (2H, m), 1.72-1.88 (2H, m), 2.57-2.69 (1H, m), 2.82 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.14-3.27 (2H, m), 3.30-3.65 (2H, m), 4.07-4.20 (2H, m), 4.94-5.04 (1H, m), 7.14 (2H, d, $J=6.4$ Hz), 7.97-8.06 (2H, m), 8.12-8.27 (3H, m), 8.45 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 8.94 (1H, t, $J=6.4$ Hz), 10.26 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 502 (M+H)⁺.

[実施例34] N¹-(5-クロロピリジン-2-イル)-N²-((2S)-3-(ジメチルアミノ)-2-{[(6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,6]ナフチリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-オキソプロピル)エタンジアミド 塩酸塩

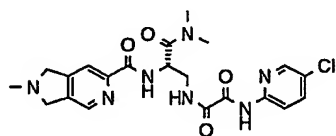


実施例 3 に記載された方法と同様にして、参考例 355 で得た化合物を脱保護した後、参考例 9 で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.87 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.12–3.65 (8H, m), 3.73–3.84 (1H, m), 4.36–4.49 (1H, m), 4.57–4.68 (1H, m), 5.19–5.27 (1H, m), 7.85 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.98–8.06 (2H, m), 8.44–8.48 (1H, m), 8.71 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 9.25–9.38 (1H, m), 10.27 (1H, s), 10.51–11.23 (1H, m)

MS (ESI) m/z : 488 ($M+H$) $^+$.

[実施例 35] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル) - N^2 -((2S) - 3-(ジメチルアミノ) - 2-{ [(2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-c]ピリジン-6-イル) カルボニル] アミノ} - 3-オキソプロピル) エタンジアミド 塩酸塩



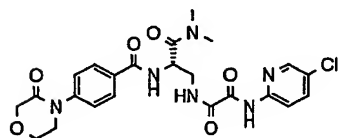
参考例 358 で得た化合物 (189 mg) および参考例 319 で得た化合物 (116 mg) を N,N -ジメチルホルムアミド (5 ml) に懸濁し、この懸濁液に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (67.6 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル) - 3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (144 mg) およびトリエチルアミン (139 μ l) を加えて室温で 3 日間攪拌した。減圧下、溶媒を留去

した後、残渣に塩化メチレン（50 ml）および炭酸水素ナトリウム水溶液（50 ml）を加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィー（8%メタノール-塩化メチレン）で精製し標題化合物のフリー体を得た。このフリー体に1規定塩酸-エタノール溶液（0.50 ml）を加えて減圧下濃縮した。得られた残渣に酢酸 エチル エステルを加えて固化し、標題化合物（133 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.87 (3H, s), 2.98–3.02 (3H, m), 3.15–3.20 (3H, m), 3.40–3.54 (1H, m), 3.55–3.67 (1H, m), 4.49–4.61 (2H, m), 4.83–4.98 (2H, m), 5.22 (1H, td, $J=8.1, 3.7$ Hz), 7.99–8.05 (2H, m), 8.11 (1H, s), 8.45–8.47 (1H, m), 8.73 (1H, s), 8.84 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 9.27–9.39 (1H, m), 10.26 (1H, s), 12.08 (0.5H, br s), 12.20 (0.5H, br s).

MS (EI) m/z : 473 (M^+).

[実施例36] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル) - N^2 -((2S)-3-(ジメチルアミノ)-3-オキソ-2-{[4-(3-オキソモルホリン-4-イル) ベンゾイル] アミノ} プロピル) エタンジアミド



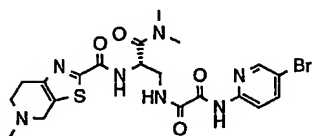
参考例358で得た化合物（103 mg）を塩化メチレン（10 ml）懸濁し、参考例322で得た化合物（60 mg）、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩（104 mg）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（18 mg）、トリエチルアミン（114 μ l）を加えて、室温で19時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液し、有機

層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝１９：１）で精製し、標題化合物（１１６ｍｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.02 (3H, s), 3.21 (3H, s), 3.60–3.67 (1H, m), 3.78–3.90 (3H, m), 4.03–4.07 (2H, m), 4.36 (2H, s), 5.28–5.34 (1H, m), 7.46 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.53 (1H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.70 (1H, dd, $J=8.9, 2.6\text{ Hz}$), 7.88 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.19 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 8.26–8.32 (2H, m), 9.67 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 517 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【実施例 37】 N^1 –(5–ブロモピリジン–2–イル)– N^2 –((2S)–3–(ジメチルアミノ)–2–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}–3–オキソプロピル)エタンジアミド 塩酸塩



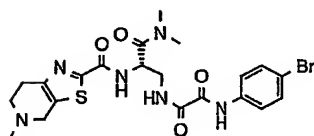
参考例 360 で得た化合物（２５０ｍｇ）の N , N –ジメチルホルムアミド（５．０ｍｌ）溶液に参考例 10 で得た化合物（１３１ｍｇ）、１–(3–ジメチルアミノプロピル)–3–エチルカルボジイミド 塩酸塩（１２５ｍｇ）、１–ヒドロキシベンゾトリアゾール（６４．８ｍｇ）、トリエチルアミン（０．０６０７ｍｌ）を加え、室温にて 15 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と塩化メチレンを加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝３０：１）で精製し、

標題化合物のフリー体を淡黄色泡状物質として得た。このフリー体をエタノール（2.0 ml）及び塩化メチレン（2.0 ml）に溶解し、1規定塩酸エタノール溶液（0.35 ml）を加え、室温で30分攪拌後、減圧下濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾取、洗浄して標題化合物（152 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.85 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.09–3.56 (4H, m), 3.14 (3H, s), 3.57–3.66 (1H, m), 3.72 (1H, br s), 4.36–4.52 (1H, m), 4.65–4.80 (1H, m), 5.04–5.14 (1H, m), 7.98 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.13 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 8.53 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.64–8.73 (1H, m), 9.28 (1H, s), 10.24 (1H, s), 11.11–11.48 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 538 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例38] N^1 -(4-プロモフェニル)- N^2 -(2S)-3-(ジメチルアミノ)-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-オキソプロピル)エタンジアミド 塩酸塩



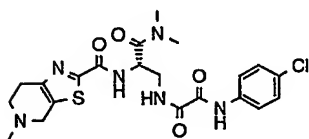
参考例246で得た化合物（129 mg）のテトラヒドロフラン（8.0 ml）溶液に1規定水酸化リチウム水溶液（0.55 ml）を加え、室温にて14時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮乾固し、残渣をN,N-ジメチルホルムアミド（10 ml）に溶解した。この溶液に参考例360で得た化合物（217 mg）、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩（1

15 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (54.1 mg) を加え、室温にて3日間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と塩化メチレンを加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=20：1) で精製し、標題化合物のフリー体を得た。このフリー体をエタノール (2.0 ml) 及び塩化メチレン (2.0 ml) に溶解し、1規定塩酸エタノール溶液 (0.50 ml) を加え、室温で30分攪拌後、減圧下濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾取、洗浄して標題化合物 (162 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.85 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.13-3.24 (2H, m), 3.16 (3H, s), 3.34-3.82 (4H, m), 4.33-4.80 (2H, m), 5.09 (1H, td, $J=7.6, 3.7\text{ Hz}$), 7.54 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.80 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.69 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 9.20 (1H, br s), 10.86 (1H, s), 11.33 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 537 ($M+H$) $^+$.

[実施例39] N^1 -(4-クロロフェニル)- N^2 -(2S)-3-(ジメチルアミノ)-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-オキソプロピル)エタンジアミド 塩酸塩

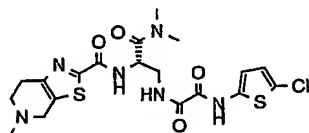


実施例37に記載された方法と同様にして、参考例360で得た化合物と参考例279で得た化合物を縮合し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.85 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.14–3.23 (2H, m), 3.16 (3H, s), 3.40–3.79 (4H, m), 4.33–4.82 (2H, m), 5.09 (1H, td, $J=7.8, 3.7\text{ Hz}$), 7.39–7.44 (2H, m), 7.84–7.88 (2H, m), 8.69 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 9.21 (1H, br s), 10.87 (1H, s), 11.31 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 493 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例40] N^1 -(5-クロロチエン-2-イル)- N^2 -((2S) -3-(ジメチルアミノ)-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-オキソプロピル)エタンジアミド 塩酸塩



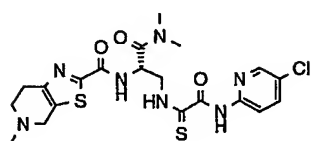
実施例38に記載された方法と同様にして、参考例265で得た化合物を加水分解した後、参考例360で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.84 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.10–3.24 (2H, m), 3.15 (3H, s), 3.47–3.65 (4H, m), 4.33–4.79 (2H, m), 5.05–5.12 (1H, m), 6.88–6.96 (2H, m), 8.68 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 9.27 (1H, s), 11.31 (1H, br s), 12.34 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 499 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例41] N -[(1S)-1-[($\{2$ -[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソエタンチオイル}アミノ)メチル]-2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ

チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

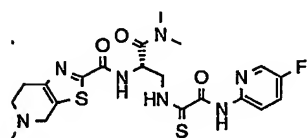


参考例 360 で得た化合物 (330 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (10.0 ml) 溶液に硫黄 (24.0 mg)、参考例 311 で得た化合物 (138 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (0.501 ml) を加え、120°C にて 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と塩化メチレンを加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=40:1→30:1) 次いで薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=30:1) で精製し、標題化合物のフリー体 (123 mg) を黄色ガラス状物質として得た。このフリー体をエタノール (2.0 ml) 及び塩化メチレン (2.0 ml) に溶解し、1 規定塩酸エタノール溶液 (0.30 ml) を加え、室温で 30 分攪拌後、減圧下濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾取、洗浄して標題化合物 (109 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.85 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.10–3.57 (3H, m), 3.16 (3H, s), 3.66–3.79 (1H, m), 3.87–3.99 (1H, m), 4.00–4.12 (1H, m), 4.37–4.52 (1H, m), 4.64–4.80 (1H, m), 5.24–5.36 (1H, m), 8.05 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.45–8.49 (1H, m), 8.90 (1H, br s), 10.53 (1H, s), 11.13–11.44 (2H, m).

MS (ESI) m/z : 510 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[実施例 42] N- { (1S) - 2 - (ジメチルアミノ) - 1 - [({ 2 - [(5 - フルオロピリジン - 2 - イル) アミノ] - 2 - オキソエタンチオイル } アミノ) メチル] - 2 - オキソエチル } - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩

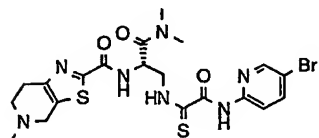


実施例 41 に記載された方法と同様にして、参考例 360 で得た化合物と参考例 19 で得た化合物から、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.85 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.09-3.56 (3H, m), 3.16 (3H, s), 3.65-3.79 (1H, m), 3.87-3.99 (1H, m), 4.01-4.11 (1H, m), 4.35-4.50 (1H, m), 4.65-4.79 (1H, m), 5.24-5.34 (1H, m), 7.89 (1H, m), 8.13 (1H, dd, $J=9.2, 4.0\text{ Hz}$), 8.43 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$), 8.85-8.95 (1H, m), 10.50 (1H, s), 11.07-11.33 (2H, m).

MS (ESI) m/z : 494 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 43] N- [(1S) - 1 - [({ 2 - [(5 - ブロモピリジン - 2 - イル) アミノ] - 2 - オキソエタンチオイル } アミノ) メチル] - 2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル] - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩

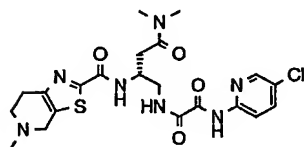


実施例 41 に記載された方法と同様にして、参考例 360 で得た化合物と、参考

例 3 2 4 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.85 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.10–3.26 (2H, m), 3.16 (3H, s), 3.49 (1H, br s), 3.72 (1H, br s), 3.85–3.98 (1H, m), 4.00–4.10 (1H, m), 4.46 (1H, br s), 4.70 (1H, br s), 5.24–5.33 (1H, m), 8.05 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.17 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 8.54 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.91 (1H, br s), 10.52 (1H, s), 11.24 (1H, br s), 11.37 (1H, br s).
MS (ESI) m/z : 554 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

〔実施例 4 4〕 N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -((2R)-4-(ジメチルアミノ)-2-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ }-4-オキソブチル) エタンジアミド 塩酸塩



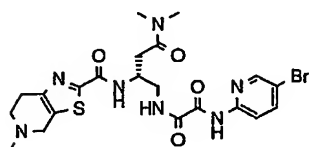
参考例 3 6 5 で得た化合物 (150mg) を N , N -ジメチルホルムアミド (10ml) に溶解し、この溶液に参考例 9 で得た化合物 (124mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (74.8mg) および 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (133mg) を順次加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣に塩化メチレン (50ml) および炭酸水素ナトリウム水溶液 (50ml) を加えて分液した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルクロマトグラフィー (8%メタノール-塩化メチレン) で精製し、得られた標題化合物のフリー体に 1 規定塩酸エタノール溶液を加えて濃縮し、ジエチルエーテルを加え

沈殿した粉末を濾取して標題化合物（128mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.60 (1H, dd, $J=16.4, 6.1\text{Hz}$), 2.73–2.83 (4H, m), 2.92 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.06–3.30 (2H, m), 3.40–3.53 (3H, m), 3.73 (1H, br s), 4.34–4.59 (2H, m), 4.60–4.77 (1H, m), 7.98–8.09 (2H, m), 8.43–8.48 (1H, m), 8.73–8.82 (1H, m), 9.15–9.28 (1H, m), 10.22 (1H, br s), 11.40–11.60 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 508 ($M+H$) $^+$.

[実施例45] N^1 -(5-ブロモピリジン-2-イル)- N^2 -((2R)-4-(ジメチルアミノ)-2-{ [(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-オキソブチル)エタンジアミド 塩酸塩



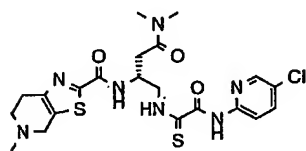
実施例44に記載された方法と同様にして、参考例365で得た化合物と参考例10で得た化合物から、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.60 (1H, dd, $J=16.4, 5.9\text{Hz}$), 2.74–2.83 (4H, m), 2.93 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.06–3.29 (2H, m), 3.38–3.61 (3H, m), 3.70 (1H, br s), 4.36–4.58 (2H, m), 4.64–4.77 (1H, m), 8.00 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.13 (1H, dd, $J=8.8, 2.6\text{Hz}$), 8.53 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 8.74–8.81 (1H, m), 9.14–9.27 (1H, m), 1

0.20 (1H, s), 11.14–11.46 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 552 (M+H)⁺.

[実施例46] N-[(1R)-1-[(2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソエタンチオイル)アミノ]メチル]-3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロピル]-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

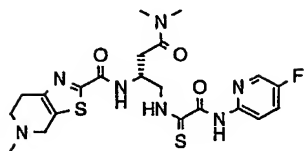


実施例41に記載された方法と同様にして、参考例365で得た化合物と、参考例311で得た化合物から、標題化合物得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.67 (1H, dd, J=16.5, 5.9 Hz), 2.81 (3H, s), 2.86 (1H, dd, J=16.5, 6.2 Hz), 2.93 (3H, br s), 2.96 (3H, s), 3.15 (2H, br s), 3.48 (1H, br s), 3.70 (1H, br s), 3.90 (2H, t, J=6.1 Hz), 4.45 (1H, br s), 4.61–4.80 (2H, m), 8.04 (1H, dd, J=8.9, 2.6 Hz), 8.11 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.46 (1H, d, J=2.6 Hz), 8.86 (1H, d, J=8.8 Hz), 10.59 (1H, s), 11.08 (1H, br s), 11.16 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 524 (M+H)⁺.

[実施例47] N-{(1R)-3-(ジメチルアミノ)-1-[(2-[(5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソエタンチオイル)アミノ]メチル}-3-オキソプロピル}-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

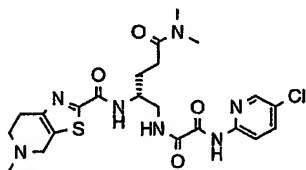


実施例 41 に記載された方法と同様にして、参考例 365 で得た化合物と、参考例 19 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.65 (1H, dd, $J=16.6, 5.6\text{ Hz}$), 2.80 (3H, s), 2.85 (1H, dd, $J=16.6, 6.6\text{ Hz}$), 2.90 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.15 (2H, br s), 3.40–3.75 (2H, m), 3.83–3.95 (2H, m), 4.26–4.68 (2H, m), 4.68–4.79 (1H, m), 7.86 (1H, td, $J=8.8, 2.9\text{ Hz}$), 8.12 (1H, dd, $J=8.8, 3.9\text{ Hz}$), 8.41 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$), 8.85 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 10.54 (1H, s), 11.14 (1H, s), 11.27 (1H, s)...

MS (FAB) m/z : 508 ($M+H$) $^+$.

[実施例 48] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -((2R)-5-(ジメチルアミノ)-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-オキソペンチル)エタンジアミド 塩酸塩



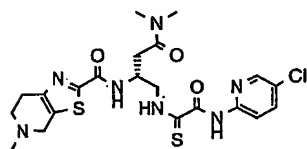
実施例 44 に記載された方法と同様にして、参考例 371 で得た化合物と参考例 9 で得た化合物から、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.74–1.85 (2H, m), 2.24

0.20 (1H, s), 11.14–11.46 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 552 (M+H)⁺.

[実施例46] N-[(1R)-1-[(2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソエタンチオイル)アミノ)メチル]-3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロピル]-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

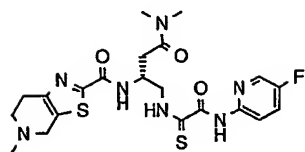


実施例41に記載された方法と同様にして、参考例365で得た化合物と、参考例311で得た化合物から、標題化合物得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.67 (1H, dd, J=16.5, 5.9 Hz), 2.81 (3H, s), 2.86 (1H, dd, J=16.5, 6.2 Hz), 2.93 (3H, br s), 2.96 (3H, s), 3.15 (2H, br s), 3.48 (1H, br s), 3.70 (1H, br s), 3.90 (2H, t, J=6.1 Hz), 4.45 (1H, br s), 4.61–4.80 (2H, m), 8.04 (1H, dd, J=8.9, 2.6 Hz), 8.11 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.46 (1H, d, J=2.6 Hz), 8.86 (1H, d, J=8.8 Hz), 10.59 (1H, s), 11.08 (1H, br s), 11.16 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 524 (M+H)⁺.

[実施例47] N-{(1R)-3-(ジメチルアミノ)-1-[(2-[(5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソエタンチオイル)アミノ)メチル]-3-オキソプロピル}-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

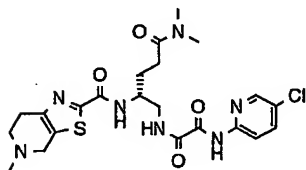


実施例 41 に記載された方法と同様にして、参考例 365 で得た化合物と、参考例 19 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.65 (1H, dd, $J=16.6, 5.6\text{ Hz}$), 2.80 (3H, s), 2.85 (1H, dd, $J=16.6, 6.6\text{ Hz}$), 2.90 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.15 (2H, br s), 3.40–3.75 (2H, m), 3.83–3.95 (2H, m), 4.26–4.68 (2H, m), 4.68–4.79 (1H, m), 7.86 (1H, td, $J=8.8, 2.9\text{ Hz}$), 8.12 (1H, dd, $J=8.8, 3.9\text{ Hz}$), 8.41 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$), 8.85 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 10.54 (1H, s), 11.14 (1H, s), 11.27 (1H, s)...

MS (FAB) m/z : 508 ($M+H$) $^+$.

[実施例 48] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -((2R)-5-(ジメチルアミノ)-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-オキソペンチル)エタンジアミド 塩酸塩



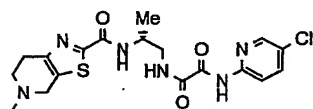
実施例 44 に記載された方法と同様にして、参考例 371 で得た化合物と参考例 9 で得た化合物から、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.74–1.85 (2H, m), 2.24

-2.34 (2H, m), 2.78 (3H, s), 2.87-2.95 (6H, m), 3.06-3.29 (2H, m), 3.30-3.54 (3H, m), 3.70 (1H, br s), 4.10-4.19 (1H, m), 4.37-4.48 (1H, m), 4.64-4.76 (1H, m), 8.02 (1H, dd, $J=8.9, 2.6$ Hz), 8.06 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 8.45 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 8.81 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 9.14-9.26 (1H, m), 10.24 (1H, s), 11.38 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 522 ($M+H$)⁺.

[実施例49] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -((2R)-2-[[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ]プロピル)エタンジアミド

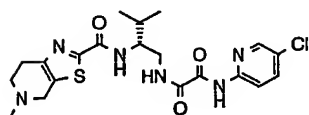


実施例22に記載された方法と同様にして、参考例374で得た化合物を脱保護し、参考例5で得た化合物と縮合して、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.16 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 2.92 (3H, s), 3.16 (2H, br s), 3.28-3.42 (3H, m), 3.44-3.80 (1H, m), 4.17-4.28 (1H, m), 4.45 (1H, br s), 4.67 (1H, br s), 8.02 (1H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz), 8.06 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.46 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.85 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 9.20-9.27 (1H, m), 10.26 (1H, s), 11.17 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 437 ($M+H$)⁺.

[実施例 50] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル) - N^2 -((2R) -3-メチル-2- { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } プロチル) エタンジアミド 塩酸塩

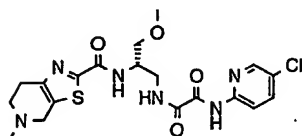


実施例 22 に記載された方法と同様にして、参考例 376 で得た化合物を脱保護し、参考例 5 で得た化合物と縮合して、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.87 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 0.93 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.86-1.98 (1H, m), 2.93 (3H, s), 3.24-3.57 (3H, m), 3.17 (2H, br s), 3.60-3.80 (1H, m), 3.89-3.99 (1H, m), 4.45 (1H, br s), 4.69 (1H, br s), 8.01 (1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{ Hz}$), 8.02 (1H, dd, $J=8.8, 1.2\text{ Hz}$), 8.46 (1H, dd, $J=2.2, 1.2\text{ Hz}$), 8.70 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 9.11 (1H, br s), 10.25 (1H, s), 11.13 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 465 ($M+H$) $^+$.

[実施例 51] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル) - N^2 -((2S) -3-メトキシ-2- { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } プロピル) エタンジアミド 塩酸塩

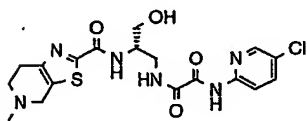


実施例 22 に記載された方法と同様にして、参考例 379 で得た化合物を脱保護し、参考例 5 で得た化合物と縮合して、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.92 (3H, s), 3.07–3.29 (5H, m), 3.35–3.53 (5H, m), 3.61–3.77 (1H, m), 4.28–4.55 (2H, m), 4.69 (1H, br s), 8.01 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 8.05 (1H, dd, $J=8.8, 0.7\text{Hz}$), 8.45 (1H, dd, $J=2.4, 0.7\text{Hz}$), 8.68 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 9.21 (1H, br s), 10.24 (1H, s), 11.54 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 467 ($M+H$) $^+$.

[実施例 52] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -((2S)-3-ヒドロキシ-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}プロピル)エタンジアミド 塩酸塩



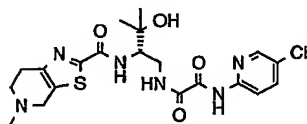
参考例 383 で得た化合物 (210mg) を塩化メチレン (10ml) に溶解し、4規定塩酸ジオキサン溶液 (10ml) を加えて室温で4時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去した後、残渣に塩化メチレンおよび炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィー (8%メタノール-塩化メチレン) で精製した。得られた標題化合物のフリー体に1規定塩酸-エタノール溶液を加えて減圧下濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルエステルを加えて固化し、標題化合物 (162mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.92 (3H, s), 3.07–3.17

(1H, m), 3.19–3.31 (1H, m), 3.35–3.57 (5H, m), 3.67–3.76 (1H, m), 4.11–4.21 (1H, m), 4.25–4.79 (2H, m), 8.01 (1H, dd, $J=8.9$, 2.3 Hz), 8.05 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 8.46 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.50–8.57 (1H, m), 9.14 (0.5H, t, $J=6.0$ Hz), 9.19 (0.5H, t, $J=6.0$ Hz), 10.25 (1H, s), 11.46–11.74 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 453 ($M+H$)⁺.

[実施例53] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -((2S)-3-ヒドロキシ-3-メチル-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ブチル)エタンジアミド



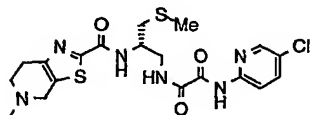
参考例387で得た化合物(360mg)を塩化メチレン(10ml)に溶解し、4規定塩酸ジオキサン(20ml)を加えて室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣にN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)、参考例323で得た化合物(253mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(345mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(61mg)、トリエチルアミン(373 μ l)を加えて、室温で13時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に塩化メチレン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=47:3)で精製し、無色のアモルファス(383mg)を得た。これをメタノール(5ml)に溶解し、1規定塩酸エタノール(796 μ l)

、水（5ml）を加え、溶媒を減圧下に留去し、淡黄色固体（391mg）として標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.10 (3H, s), 1.23 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.07–3.50 (4H, m), 3.68 (2H, br s), 4.09 (1H, s), 4.42 (1H, s), 4.68 (1H, s), 4.97 (1H, br s), 7.95–8.07 (3H, m), 8.45 (1H, s), 8.95–9.10 (1H, m), 10.19 (1H, s), 11.44 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 481 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例54] N^1 –(5–クロロピリジン–2–イル)– N^2 –((2S)–3–(メチルスルファニル)–2–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}プロピル)エタンジアミド 塩酸塩

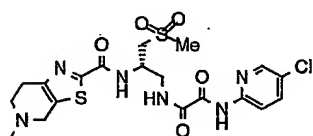


実施例22に記載された方法と同様にして、参考例392で得た化合物を脱保護し、参考例5で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.07 (3H, s), 2.70–2.76 (2H, m), 2.93 (3H, s), 3.07–3.78 (6H, m), 4.27–4.54 (2H, m), 4.62–4.79 (1H, m), 8.01 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.44–8.48 (1H, m), 8.83 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.25 (1H, br s), 10.25 (1H, s), 11.38 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 483 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 55] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -((2S)-3-(メチルスルホニル)-2-{ [(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}プロピル)エタンジアミド 塩酸塩

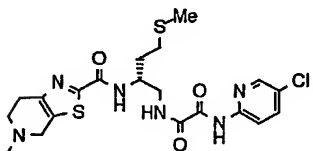


実施例 22 に記載された方法と同様にして、参考例 393 で得た化合物を脱保護し、参考例 5 で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.93 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.02-3.79 (8H, m), 4.35-4.51 (1H, m), 4.63-4.78 (2H, m), 8.02 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 8.07 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.46 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 9.08 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 9.32 (1H, br s), 10.24 (1H, s), 11.28-11.61 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 515 ($M+H$) $^+$.

[実施例 56] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -((2R)-4-(メチルスルファニル)-2-{ [(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ブチル)エタンジアミド 塩酸塩



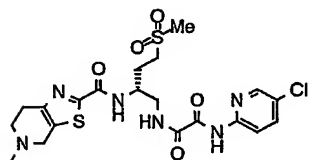
実施例 22 に記載された方法と同様にして、参考例 395 で得た化合物を脱保護し、参考例 5 で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.72-1.94 (2H, m), 2.03

(3H, s), 2.37–2.53 (2H, m), 2.93 (3H, s), 3.05–3.27 (2H, m), 3.29–3.55 (3H, m), 3.70 (1H, br s), 4.17–4.31 (1H, m), 4.44 (1H, br s), 4.69 (1H, br s), 8.02 (1H, dd, $J=9.0, 2.4$ Hz), 8.06 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.46 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.87 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 9.22 (1H, s), 10.25 (1H, s), 11.36 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 497 ($M+H$)⁺.

[実施例57] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -((2R)-4-(メチルスルホニル)-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ブチル)エタンジアミド 塩酸塩

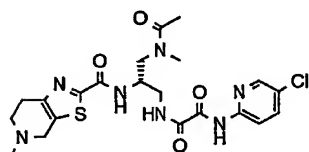


実施例22に記載された方法と同様にして、参考例398で得た化合物を脱保護し、参考例5で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.92–2.08 (2H, m), 2.93 (3H, br s), 2.97 (3H, s), 3.02–3.28 (4H, m), 3.33–3.50 (3H, m), 3.65–3.77 (1H, m), 4.18–4.29 (1H, m), 4.37–4.49 (1H, m), 4.66–4.78 (1H, m), 8.02 (1H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz), 8.06 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.46 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.99 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 9.29 (1H, br s), 10.26 (1H, br s), 11.32 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 529 (M+H)⁺.

[実施例 58] N¹-((2S)-3-[アセチル(メチル)アミノ]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}プロピル)-N²-(5-クロロピリジン-2-イル)エタンジアミド 塩酸塩

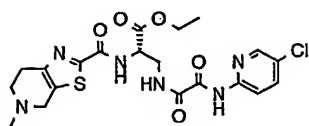


実施例 53 に記載された方法と同様にして、参考例 403 で得た化合物を脱保護し、参考例 323 で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.94 (1.5H, s), 1.99 (1.5H, s), 2.78 (1.5H, s), 2.93 (3H, s), 2.98 (1.5H, s), 3.05-3.29 (4H, m), 3.35-3.63 (3H, m), 3.65-3.76 (1H, m), 4.31-4.54 (2H, m), 4.66-4.78 (1H, m), 8.02 (1H, dd, J=9.0, 2.4 Hz), 8.06 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.46 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.81 (0.5H, d, J=9.0 Hz), 8.96 (0.5H, d, J=9.5 Hz), 9.19 (0.5H, br s), 9.32 (0.5H, br s), 10.22 (0.5H, s), 10.26 (0.5H, s), 11.00-11.44 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 508 (M+H)⁺.

[実施例 59] (2S)-3-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソアセチル}アミノ)-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}プロピオン酸 エチル エステル 塩酸塩

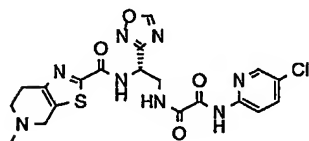


実施例 3 に記載された方法と同様にして、参考例 405 で得た化合物を脱保護し、参考例 9 で得た化合物と縮合して標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.18 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.94 (3H, s), 3.10–3.85 (6H, m), 4.11 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.37–4.55 (1H, m), 4.57–4.65 (1H, m), 4.65–4.82 (1H, m), 8.00–8.11 (2H, m), 8.46 (1H, dd, $J=2.4, 1.2\text{ Hz}$), 9.30–9.42 (2H, m), 10.30 (1H, s), 11.05–11.54 (1H, m).

MS m/z : 495 ($M+H$) $^+$.

【実施例 60】 N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -[(2S)-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-2-(1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)エチル]エタンジアミド 塩酸塩



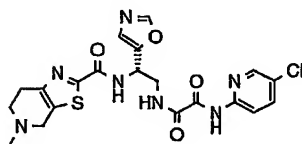
参考例 411 で得た化合物 (93.7mg) を塩化メチレン (5ml) に溶解し、4規定塩酸ジオキサン溶液 (5ml) を加えて室温で6時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、得られた無色粉末に参考例 5 で得た化合物 (63.1mg) および N,N -ジメチルホルムアミド (5ml) を加えた。この溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (41.8mg) および 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (79.0mg) を加えて室温で終夜攪拌した。減圧下、溶媒を留去した後、残渣に塩化メチレン (50ml) および

炭酸水素ナトリウム水溶液（50 ml）を加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィー（7%メタノール-塩化メチレン）で精製し、得られた標題化合物のフリー体に1規定塩酸-エタノール溶液およびジエチルエーテルを加えて減圧下濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテルを加えて固化し、標題化合物の塩酸塩（76.7 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.94 (3H, s), 3.12–3.27 (1H, m), 3.40–3.54 (2H, m), 3.67–3.77 (1H, m), 3.78–3.93 (2H, m), 4.46 (1H, br s), 4.72 (1H, br s), 5.38–5.48 (1H, m), 7.99–8.06 (2H, m), 8.45–8.48 (1H, m), 9.40 (1H, br s), 9.55 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 9.59 (1H, s), 10.29 (1H, s), 11.22 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 491 ($M+H$)⁺

[実施例61] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -[(2S)-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-2-(1,3-オキサゾール-5-イル)エチル]エタンジアミド 塩酸塩



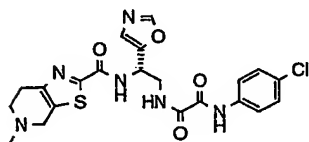
実施例3に記載された方法と同様にして、参考例413で得た化合物を脱保護し、参考例9で得た化合物と縮合し標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.96 (3H, s), 3.12–3.20 (2H, m), 3.45–4.15 (5H, m), 4.49–4.66 (1H, m), 5.42–5.51 (1H, m), 7.13 (1H, s), 7.97 (1

H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.28 (1H, s), 8.42 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 9.34 (1H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 9.47 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 10.32 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 490 ($M+H$)⁺.

[実施例62] N^1 -(4-クロロフェニル)- N^2 -[(2S)-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-2-(1,3-オキサゾール-5-イル)エチル]エタンジアミド 塩酸塩

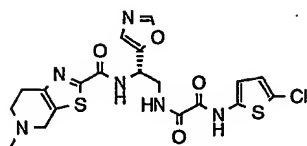


実施例3に記載された方法と同様にして、参考例413で得た化合物を脱保護し、参考例279で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.93 (3H, s), 3.12-3.60 (4H, m), 3.63-3.88 (2H, m), 4.34-4.56 (1H, m), 4.61-4.84 (1H, m), 5.42-5.53 (1H, m), 7.13 (1H, s), 7.41 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.84 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.31 (1H, s), 9.20-9.33 (1H, m), 9.49 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 10.82 (1H, s), 11.14-11.47 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 489 ($M+H$)⁺.

[実施例63] N^1 -(5-クロロチエン-2-イル)- N^2 -[(2S)-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-2-(1,3-オキサゾール-5-イル)エチル]エタンジアミド 塩酸塩

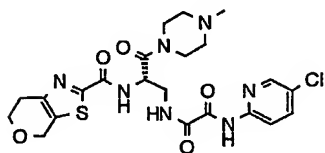


実施例 3 に記載された方法と同様にして、参考例 4 1 3 で得た化合物を脱保護し、参考例 3 2 5 で得た化合物と縮合し標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.95 (3H, s), 3.07–3.90 (6H, m), 4.30–4.86 (2H, m), 5.42–5.54 (1H, m), 6.90 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 6.95 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 7.14 (1H, s), 8.31 (1H, s), 9.29–9.42 (1H, m), 9.51 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 11.11–11.46 (1H, m), 12.32 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 495 ($M+H$) $^+$.

[実施例 6 4] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -[(2S)-2-[(6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾール-2-イルカルボニル)アミノ]-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル]エタンジアミド 塩酸塩



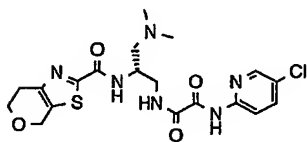
実施例 3 に記載された方法と同様にして、参考例 4 1 5 で得た化合物を脱保護し、参考例 9 で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.71–3.14 (7H, m), 3.25–3.14 (6H, m), 3.98 (2H, t, $J=5.5\text{ Hz}$), 4.29–4.46 (2H, m), 4.85 (2H, s), 5.03–5.20 (1H, m), 8.00–8.09 (2H, m), 8.47 (1H, s), 8.69–8.88 (1H, m), 9.33–9.46 (1H, m), 10.20–10.47

(1H, m), 10.78 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 536 (M+H)⁺.

[実施例65] N¹-(5-クロロピリジン-2-イル)-N²-[(2S)-2-[(6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ]-3-(ジメチルアミノ)プロピル]エタンジアミド 塩酸塩

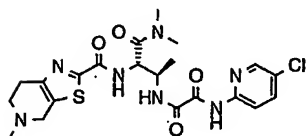


実施例22に記載された方法と同様にして、参考例417で得た化合物を脱保護し、参考例56で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.79 (6H, s), 2.85-2.93 (2H, m), 3.21-3.58 (4H, m), 3.98 (2H, t, J=5.4 Hz), 4.52-4.65 (1H, m), 4.85 (2H, s), 8.03 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 8.07 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.47 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.97 (1H, d, J=9.3 Hz), 9.36 (1H, t, J=6.3 Hz), 9.54 (1H, br s), 10.25 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 467 (M+H)⁺.

[実施例66] N¹-(5-クロロピリジン-2-イル)-N²-((1R,2S)-3-(ジメチルアミノ)-1-メチル-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-オキソプロピル)エタンジアミド 塩酸塩

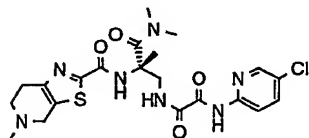


実施例 53 に記載された方法と同様にして、参考例 419 で得た化合物を脱保護し、参考例 323 で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.23 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.78 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.15–3.25 (5H, m), 3.50 (1H, br s), 3.72 (1H, br s), 4.36–4.56 (2H, m), 4.70 (1H, br s), 5.18 (1H, dd, $J=8.5, 5.6\text{ Hz}$), 8.00–8.07 (2H, m), 8.46 (1H, br s), 8.78 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 9.45 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 10.22 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 508 ($M+H$) $^+$.

[実施例 67] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル) - N^2 -((2S) -3-(ジメチルアミノ) -2-メチル-2- { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } -3-オキソプロピル) エタンジアミド 塩酸塩



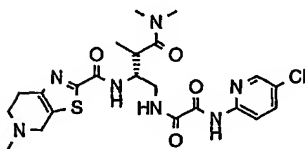
実施例 22 に記載された方法と同様にして、参考例 422 で得た化合物を脱保護し、参考例 5 で得た化合物と縮合し標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.60–4.80 (19H, m), 5.62–6.73 (1H, m), 7.88–8.08 (2H, m), 8.40–8.55 (1H, m), 9.09–9.33 (1H, m), 10.22, 10.23 (total 1H, each s), 11.30, 11.59 (total 1H, each br s).

MS (ESI) m/z : 508 ($M+H$) $^+$.

[実施例 68] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル) - N^2 -((2R) -4

－（ジメチルアミノ）－３－メチル－２－〔〔（５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ〔５，４－c〕ピリジン－２－イル）カルボニル〕アミノ〕－４－オキソプロピル）エタンジアミド 塩酸塩（３位立体異性体A）



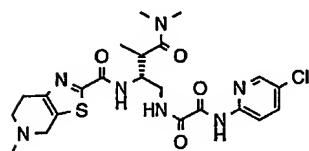
参考例427で得た化合物の2位の立体異性体A（高極性化合物、108mg）、10%パラジウム炭素（30mg）およびメタノール（10ml）の混合物を水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。触媒を濾去した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をN，N-ジメチルホルムアミド（5ml）に溶解し、この溶液に参考例9で得た化合物（127mg）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（76.6mg）および1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩（145mg）を順次加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、得られた残渣に酢酸 エチル エステル（50ml）および10%クエン酸水溶液（50ml）を加えて分液した。有機層を飽和食塩水（50ml）、炭酸水素ナトリウム水溶液（50ml）および飽和食塩水（50ml）で順次洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣にヘキサンを加えて固化し、（1R）-1-〔〔2-〔（5-クロロピリジン-2-イル）アミノ〕-2-オキソアセチル〕アミノ〕メチル〕-3-（ジメチルアミノ）-2-メチル-3-オキソプロピルカルバミン酸 tert-ブチル エステルの粗精製物（118mg）を得た。上記で得られたエステル（118mg）を塩化メチレン（20ml）に溶解し、この溶液に4規定塩酸ジオキサン溶液（20ml）を加えて室温で30分間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣に参考例5で得た化合物（81.9mg）およびN，N-ジメチルホルムアミド（5ml）を加えた。この溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（54.2mg）および1-（3-ジメチルアミノプロ

ビル) - 3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (102mg) を加えて室温で終夜攪拌した。減圧下、溶媒を留去した後、残渣に塩化メチレン (50ml) および炭酸水素ナトリウム水溶液 (50ml) を加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィー (7% メタノール-塩化メチレン) で精製し、得られた標題化合物のフリー体に1規定塩酸エタノール溶液を加えて減圧下濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテルを加えて固化し標題化合物 (112mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.97 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.82 (3H, s), 2.93 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.02-3.41 (4H, m), 3.48 (2H, br s), 3.70 (1H, br s), 4.31-4.50 (2H, m), 4.63-4.78 (1H, m), 8.01 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.46 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.76 (1H, br s), 9.02-9.15 (1H, m), 10.23 (1H, s), 11.42 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 522 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例69] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル) - N^2 -((2R) - 4-(ジメチルアミノ) - 3-メチル-2- { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } - 4-オキソブチル) エタンジアミド 塩酸塩 (3位立体異性体B)



参考例427で得た化合物の2位の立体異性体B (低極性化合物、37.9mg)、10%パラジウム炭素 (15mg) およびメタノール (5ml) の混合物を水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。触媒を濾去した後、減圧下溶媒を留去し

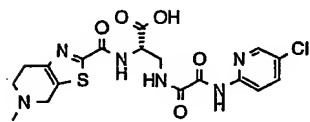
た。得られた残渣をN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、この溶液に参考例 9 で得た化合物 (44.5 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (26.8 mg) および 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (50.6 mg) を順次加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、得られた残渣に酢酸 エチル エステル (50 ml) および 10% クエン酸水溶液 (50 ml) を加えて分液した。有機層を飽和食塩水 (50 ml)、炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) および飽和食塩水 (50 ml) で順次洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣にヘキサンを加えて固化し、(1R)-1-[{(2-[(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] -2-オキソアセチル) アミノ) メチル] -3-(ジメチルアミノ)-2-メチル-3-オキソプロピルカルバミン酸 tert-ブチル エステルの粗精製物 (45.2 mg) を得た。上記で得られたエステル (45.2 mg) を塩化メチレン (10 ml) に溶解し、この溶液に 4 規定塩酸ジオキサン溶液 (10 ml) を加えて室温で 30 分間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣に参考例 5 で得た化合物 (31.2 mg) および N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) を加えた。この溶液に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (20.7 mg) および 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (39.1 mg) を加えて室温で終夜攪拌した。減圧下、溶媒を留去した後、残渣に塩化メチレン (50 ml) および炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) を加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィー (7% メタノール-塩化メチレン) で精製し、得られた標題化合物のフリー体に 1 規定塩酸-エタノール溶液を加えて減圧下濃縮した。得られた残渣にメタノールを加え、不溶物を濾去した。得られた濾液を減圧下濃縮し、ジエチルエーテルを加えて固化し標題化合物 (30.0 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6). δ : 1.05 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 2

. 84 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.12-3.26 (2H, m), 3.29-3.61 (4H, m), 3.71 (1H, br s), 4.31 (1H, br s), 4.45 (1H, br s), 4.70 (1H, br s), 8.01 (1H, dd, $J=8.8, 2.2$ Hz), 8.05 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.46 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 9.11 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 9.21 (1H, br s), 10.22 (1H, s), 11.06 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 522 ($M+H$)⁺.

【実施例70】 (2S)-3-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソアセチル}アミノ)-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}プロパン酸 塩酸塩



参考例430で得た化合物(414mg)のジオキサン(15.0ml)溶液に4規定塩酸ジオキサン溶液(10.0ml)を加え、室温で7日間攪拌した。析出した不溶物を濾取し、ジオキサンで洗浄、乾燥して標題化合物(378mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.94 (3H, s), 3.09-3.84 (6H, m), 4.36-4.82 (3H, m), 7.99-8.07 (2H, m), 8.44-8.48 (1H, m), 9.17 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 9.30 (1H, s), 10.28 (1H, s), 11.29 (1H, br s), 13.00 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 467 ($M+H$)⁺.

【試験例1】 ヒトFXa阻害作用 (IC₅₀値) の測定

96ウェル（穴）マイクロプレート各ウェルに、適宜段階的に濃度を設定した検体5%DMSO溶液10 μ l、トリス緩衝液（100mMトリス、200mM塩化カリウム、0.2%BSA、pH7.4）40 μ l、0.0625U/mlのヒトFXa（Enzyme Research Laboratories, Inc.、トリス緩衝液に溶解および希釈）10 μ lを添加した後、750 μ MのS-2222水溶液（Chromogenix社）40 μ lを添加し、室温で405nmにおける吸光度を10分間測定して、吸光度の増加（ Δ OD/分）を求めた。コントロールには検体の代わりにトリス緩衝液を用いた。

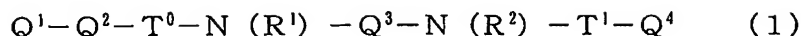
下式により求めた検体の各最終濃度における阻害率（%）を対数確率紙の縦軸に、検体の最終濃度を横軸にそれぞれプロットして、50%阻害濃度（IC₅₀値）を求めた。

阻害率（%）＝（1－検体の Δ OD/分÷コントロールの Δ OD/分）×100

その結果、実施例2の化合物のIC₅₀は7.1nMであり、実施例26の化合物は2.4nMであり、実施例37の化合物は1.5nMであり、実施例38の化合物は0.81nMであり、実施例39の化合物は0.86nMであり、実施例40の化合物は1.3nMであり、実施例62の化合物は1.8nMであり、実施例66の化合物は2.0nMであり、本発明の化合物は強力なFXa阻害作用を有することが判明した。

請求の範囲

1. 一般式 (1)

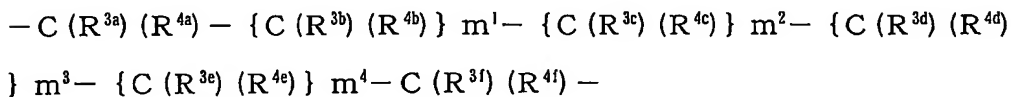


[式中、 R^1 および R^2 は各々独立して、水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示し；

Q^1 は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

Q^2 は、単結合、直鎖状もしくは分枝状の炭素数1～6のアルキレン基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルケニレン基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルキニレン基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

Q^3 は、下記の基



(基中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 、 R^{3f} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{4e} および R^{4f} は、各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノアルキル基、N、N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ

基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキルアミノ基、カルボキシアルキルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1~3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3~6員の複素環カルボニル基、カルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3~6員の複素環カルボニルアルキル基、置換基を有してもよい3~6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、アリール基、アラール基、置換基を有してもよい3~6員の複素環基、置換基を有してもよい3~6員の複素環アルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アリールスルホニルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノカルボニル基、アリールスルホニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、アリールスルホニルアミノカルボニルアルキル基、カルバモイルオキシ基、アラールオキシ基、カルボキシアルキルオキシ基、アルコキシカルボニルアルキルオキシ基、

アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、ハロゲンアシル基、カルボキシアシル基、アミノアシル基、アシルオキシアシル基、アシルオキシアルキルスルホニル基、ヒドロキシアルキルスルホニル基、アルコキシアルキルスルホニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環スルホニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環オキシ基、N-アルキルアミノアシル基、N, N-ジアルキルアミノアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアシル基、N-アリールカルバモイル基、N-3～6員の複素環カルバモイル基、N-アルキル-N-アリールカルバモイル基、N-アルキル-N-3～6員の複素環カルバモイル基、N-アリールカルバモイルアルキル基、N-3～6員の複素環カルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アリールカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-3～6員の複素環カルバモイルアルキル基、アミノカルボチオイル基、N-アルキルアミノカルボチオイル基、N, N-ジアルキルアミノカルボチオイル基、アルコキシアルキル(チオカルボニル)基、アルキルチオアルキル基またはN-アシル-N-アルキルアミノアルキル基を示すか、あるいは、 R^{3a} および R^{4a} 、 R^{3b} および R^{4b} 、 R^{3c} および R^{4c} 、 R^{3d} および R^{4d} 、 R^{3e} および R^{4e} 、 R^{3f} および R^{4f} はそれぞれ一緒になって、炭素数3～6のスピロ環を形成するか、またはオキシ基を示し；

m^1 、 m^2 、 m^3 および m^4 は各々独立して0または1を示す。)を示し；

Q^4 は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるアリールアルケニル基、置換基を有することもあるアリールアルキニル基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環

性の縮合炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

T^0 は、基- $(CH_2)_{n^1}$ -（基中、 n^1 は1から3の整数を示す。）、カルボニル基またはチオカルボニル基を示し；

T^1 は、基- $C(=O)-C(=O)-N(R')$ -、基- $C(=S)-C(=O)-N(R')$ -、基- $C(=O)-C(=S)-N(R')$ -、基- $C(=S)-C(=S)-N(R')$ -（基中、 R' は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。）、基- $C(=O)-A^1-N(R')$ -（基中、 A^1 は置換基を有することもある炭素数1～5のアルキレン基を示し、 R' は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。）、基- $C(=O)-NH-$ 、基- $C(=S)-NH-$ 、基- $C(=O)-NH-NH-$ 、基- $C(=O)-A^2-C(=O)-$ （基中、 A^2 は単結合または炭素数1～5のアルキレン基を示す。）、基- $C(=O)-A^3-C(=O)-NH-$ （基中、 A^3 は炭素数1～5のアルキレン基を示す。）、基- $C(=O)-C(=NOR^a)-N(R^b)-$ 、基- $C(=S)-C(=NOR^a)-N(R^b)-$ （基中、 R^a は水素原子、アルキル基またはアルカノイル基を示し、 R^b は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。）、基- $C(=O)-N=N-$ 、基- $C(=S)-N=N-$ 、基- $C(=NOR^c)-C(=O)-N(R^d)-$ （基中、 R^c は水素原子、アルキル基、アルカノイル基、アリール基またはアラルキル基を示し、 R^d は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。）、基- $C(=N-N(R^e)(R^f))-C(=O)-N(R^g)-$ （基中、 R^e および R^f は各々独立して、水素原子、アルキル基、アルカノイル基、アルキル（チオカルボニル）基を示し、 R^g は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。）、基- $C(=O)-NH-C(=O)-$ 、基- $C(=S)-NH-C(=O)-$ 、基- $C(=O)-NH-C(=S)-$ 、基- $C(=S)-NHC(=S)-$ 、基- $C(=O)-NH-SO_2-$ 、基- SO_2-NH- 、基- $C(=NCN)-NH-C(=O)-$ 、基-

C(=S)-C(=O)-またはチオカルボニル基を示す。]で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

2. 式(1)中、基Q⁴が置換基を有することもあるフェニル基、置換基を有することもあるナフチル基、置換基を有することもあるアントリル基、置換基を有することもあるフェナントリル基、置換基を有することもあるスチリル基、置換基を有することもあるフェニルエチニル基、置換基を有することもあるピリジル基、置換基を有することもあるピリダジニル基、置換基を有することもあるピラジニル基、置換基を有することもあるフリル基、置換基を有することもあるチエニル基、置換基を有することもあるピロリル基、置換基を有することもあるチアゾリル基、置換基を有することもあるオキサゾリル基、置換基を有することもあるピリミジニル基、置換基を有することもあるテトラゾリル基、置換基を有することもあるチエニルエテニル基、置換基を有することもあるピリジルエテニル基、置換基を有することもあるインデニル基、置換基を有することもあるインダニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロナフチル基、置換基を有することもあるベンゾフリル基、置換基を有することもあるイソベンゾフリル基、置換基を有することもあるベンゾチエニル基、置換基を有することもあるインドリル基、置換基を有することもあるインドリニル基、置換基を有することもあるイソインドリル基、置換基を有することもあるイソインドリニル基、置換基を有することもあるインダゾリル基、置換基を有することもあるキノリル基、置換基を有することもあるジヒドロキノリル基、置換基を有することもある4-オキシジヒドロキノリル基(ジヒドロキノリン-4-オン)、置換基を有することもあるテトラヒドロキノリル基、置換基を有することもあるイソキノリル基、置換基を有することもあるテトラヒドロイソキノリル基、置換基を有することもあるクロメニル基、置換基を有することもあるクロマニル基、置換基を有することもあるイソクロマニル基、置換基を有することもある4H-4-オキソベンゾピラニル基、置換基を有することもある3,4-ジヒドロ-4H-4-オキソベンゾピラニル基、

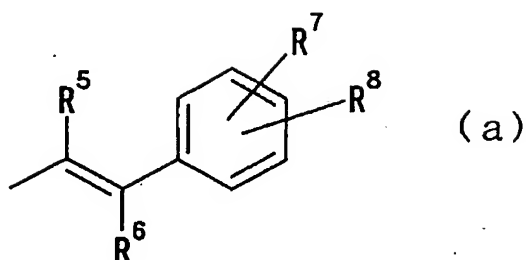
置換基を有することもある4H-キノリジニル基、置換基を有することもあるキナゾリニル基、置換基を有することもあるジヒドロキナゾリニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロキナゾリニル基、置換基を有することもあるキノキサリニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロキノキサリニル基、置換基を有することもあるシンノリニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロシンノリニル基、置換基を有することもあるインドリジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロインドリジニル基、置換基を有することもあるベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるベンゾオキサゾリル基、置換基を有することもあるベンゾイソチアゾリル基、置換基を有することもあるベンゾイソオキサゾリル基、置換基を有することもあるベンゾイミダゾリル基、置換基を有することもあるナフチリジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロナフチリジニル基、置換基を有することもあるチエノピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピロロピリジル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるピリドキナゾリニル基、置換基を有することもあるジヒドロピリドキナゾリニル基、置換基を有することもあるピリドピリミジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピリドピリミジニル基、置換基を有することもあるピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるフロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロフロピリジル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるテト

ラヒドロオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるチエノピロリル基、置換基を有することもあるチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもある4-オキソ-テトラヒドロシンノリニル基、置換基を有することもある1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、置換基を有することもある1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、置換基を有することもある1, 2, 4-ベンゾオキサジアジニル基、置換基を有することもあるシクロペンタピラニル基、置換基を有することもあるチエノフラニル基、置換基を有することもあるフロピラニル基、置換基を有することもあるピリドオキサジニル基、置換基を有することもあるピラゾロオキサゾリル基、置換基を有することもあるイミダゾチアゾリル基、置換基を有することもあるイミダゾピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロイミダゾピリジル基、置換基を有することもあるピラジノピリダジニル基、置換基を有することもあるベンズイソキノリル基、置換基を有することもあるフロシンノリル基、置換基を有することもあるピラゾロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピラゾロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるヘキサヒドロチアゾロピリダジノピリダジニル基、置換基を有することもあるイミダゾトリアジニル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるベンゾオキセピニル基、置換基を有することもあるベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるベンゾジアゼピニル基、置換基を有することもあるベンゾトリアゼピニル基、置換基を有することもあるチエノアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノアゼピニル基、置換基を有することもあるチエノジアゼピニル基、置換基を有することもある

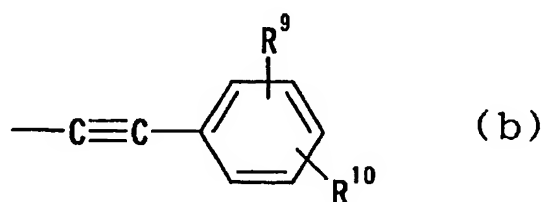
ル基、置換基を有することもあるチエノトリアゼピニル基、置換基を有することもあるチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもある4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基および置換基を有することもある5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基から選ばれる基である請求項1記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

3. 基Q⁴上の置換基が、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミノアルキル基、ニトロ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アシル基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1~6のアルキル基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1~6のアルコキシ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1~6のアルキル基が置換したアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1~6のアルコキシ基が置換したアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2~7のアルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2~6のアルケニル基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2~6のアルキニル基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2~6のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、窒素原子上に直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1~6のアルキル基が置換したモノまたはジアルキルカルバモイル基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1~6のアルキル基で置換されたモノまたはジアルキルアミノ基および5~6員の含窒素複素環式基から選ばれる1~3個である請求項1または2に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。

4. 式(1)中、基Q⁴が以下のいずれかの基を示すものである請求項1記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

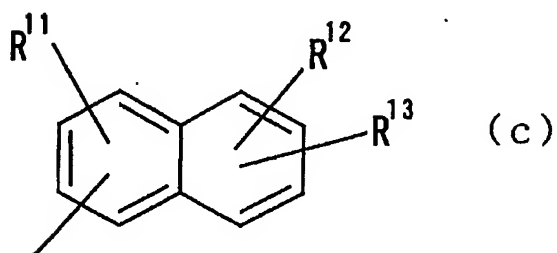


〔基中、 R^5 および R^6 は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、またはシアノ基、水酸基、ハロゲン原子、アルキル基、もしくはアルコキシ基で置換されてもよいフェニル基を示し、 R^7 および R^8 は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N、N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。〕、

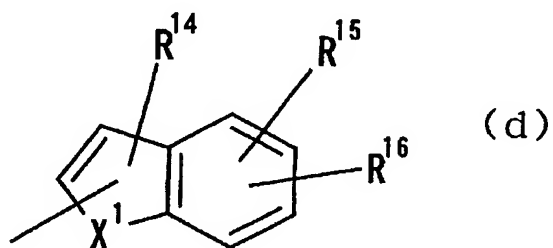


〔基中、 R^9 および R^{10} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N、N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル

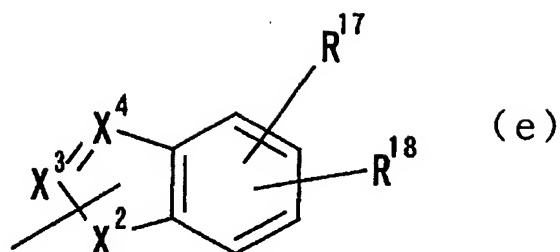
基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、



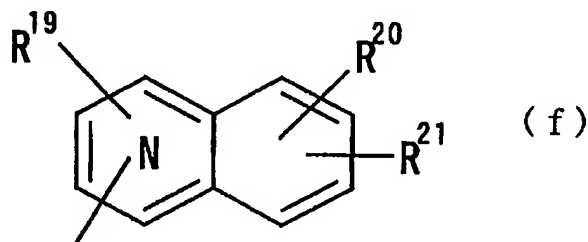
[基中、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、



[基中、 X^1 は、 CH_2 、 CH 、 NH 、 NOH 、 N 、 O または S を示し、 R^{14} 、 R^{15} および R^{16} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、

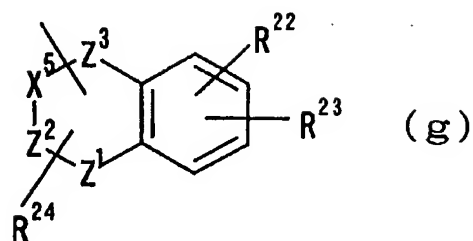


[基中、X²は、NH、N、OまたはSを示し、X³はN、CまたはCHを示し、X⁴はN、CまたはCHを示し、R¹⁷およびR¹⁸は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲンアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。ただし、X³およびX⁴がCとCHの組合せの場合およびともにCまたはCHである場合を除く。]、

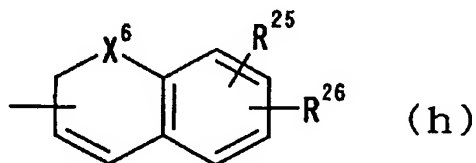


[基中、NはR¹⁹が置換する環の炭素原子の1個または2個が窒素原子に置換されていることを示し、R¹⁹、R²⁰およびR²¹は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲンアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、

す。]、

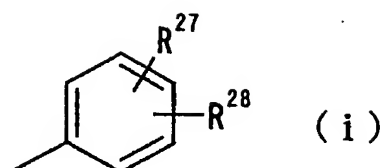


[基中、 X^5 は CH_2 、 CH 、 N または NH を示し、 Z^1 は N 、 NH または O を示し、 Z^2 は CH_2 、 CH 、 C または N を示し、 Z^3 は CH_2 、 CH 、 S 、 SO_2 または $C=O$ を示し、 X^5-Z^2 は X^5 と Z^2 が単結合または二重結合で結合していることを示し、 R^{22} および R^{23} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、 N -アルキルカルバモイル基、 N 、 N -ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示し、 R^{24} は水素原子またはアルキル基を示す。]、

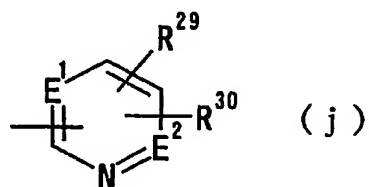


[基中、 X^6 は O または S を示し、 R^{25} および R^{26} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、 N -アルキルカルバモイル基、 N 、 N -ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を

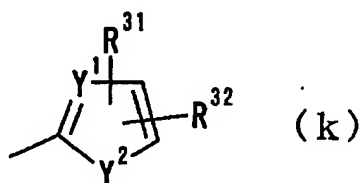
示す。]、



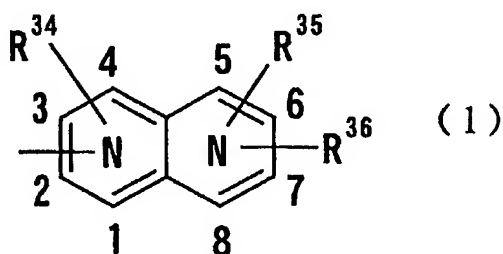
[基中、 R^{27} および R^{28} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、



[基中、 E^1 及び E^2 は、それぞれ独立してNまたはCHを示し、 R^{29} および R^{30} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、

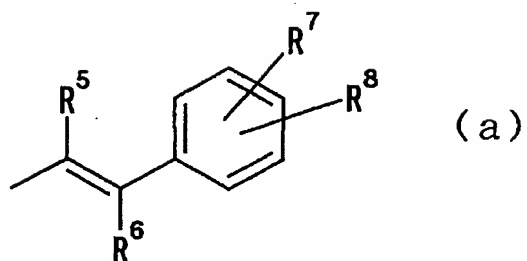


[基中、 Y^1 はCHまたはNを示し、 Y^2 は、 $-N(R^{33})-$ （基中、 R^{33} は水素原子または炭素数1～6のアルキル基を示す。）、OまたはSを示し、 R^{31} および R^{32} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲンアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、および、

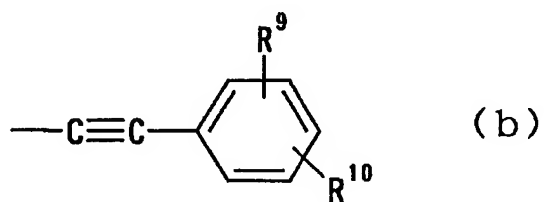


[基中、1～8の数字は位置を示し、それぞれのNは1～4の炭素原子のいずれか1個および5～8の炭素原子のいずれか1個がそれぞれ窒素原子1個で置換されていることを示し、 R^{34} 、 R^{35} および R^{36} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲンアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]。

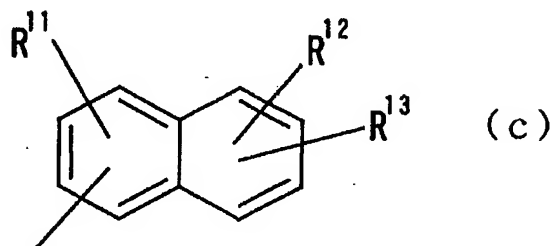
5. 式(1)中、基 Q^4 が以下のいずれかの基を示すものである請求項1記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。



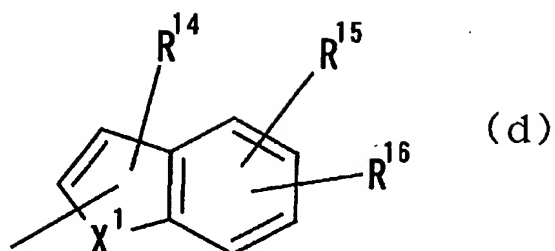
[基中、 R^5 および R^6 は各々独立して水素原子またはアルキル基を示し、 R^7 は水素原子を示し、 R^8 は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。]、



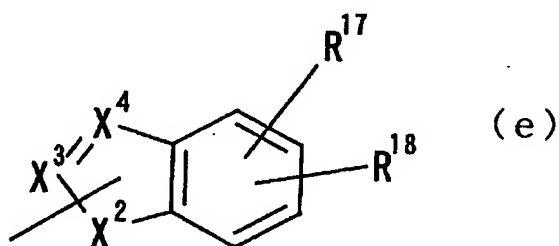
[基中、 R^9 は水素原子を示し、 R^{10} は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。]、



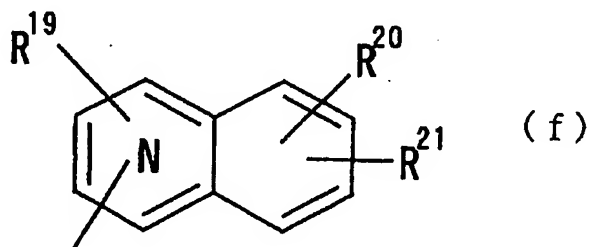
[基中、 R^{11} および R^{12} はいずれも水素原子を示し、 R^{13} は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。]、



[基中、 X^1 は、NH、NOH、N、OまたはSを示し、 R^{14} は水素原子、ハロゲン原子、アシル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基またはアルキル基を示し、 R^{15} は水素原子またはハロゲン原子を示し、 R^{16} は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。]、

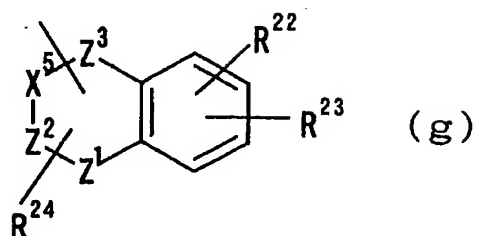


[基中、 X^2 は、NH、OまたはSを示し、 X^3 はN、CまたはCHを示し、 X^4 はN、CまたはCHを示し、 R^{17} は水素原子を示し、 R^{18} は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。ただし、 X^3 および X^4 がCとCHの組合せの場合およびともにCまたはCHである場合を除く。]、

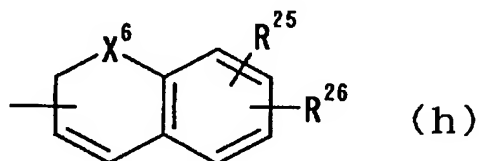


[基中、Nは R^{19} が置換する環の炭素原子の1個または2個が窒素原子に置換されていることを示し、 R^{19} および R^{20} はいずれも水素原子を示し、 R^{21} は、水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基または

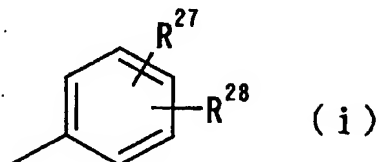
ハロゲンアルキル基を示す。]、



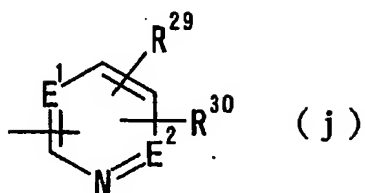
[基中、 X^5 は CH_2 、 CH 、 N または NH を示し、 Z^1 は N 、 NH または O を示し、 Z^2 は CH_2 、 CH 、 C または N を示し、 Z^3 は CH_2 、 CH 、 S 、 SO_2 または $C=O$ を示し、 X^5-Z^2 は X^5 と Z^2 が単結合または二重結合で結合していることを示し、 R^{22} は水素原子を示し、 R^{23} は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示し、 R^{24} は水素原子を示す。]、



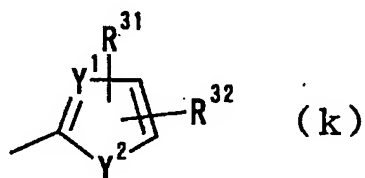
[基中、 X^6 は O を示し、 R^{25} は水素原子を示し、 R^{26} は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。]、



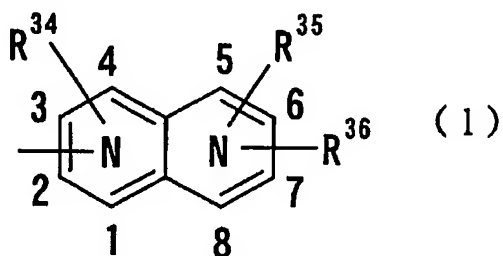
[基中、 R^{27} は、水素原子またはハロゲン原子を示し、 R^{28} は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。]、



[基中、E¹およびE²はそれぞれ独立して、NまたはCHを示し、R²⁹は、水素原子またはハロゲン原子を示し、R³⁰は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。]、



[基中、Y¹はCHまたはNを示し、Y²は、-N(R³³)- (基中、R³³は水素原子または炭素数1～6のアルキル基を示す。)、OまたはSを示し、R³¹は、水素原子またはハロゲン原子を示し、R³²は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。]、および



[基中、1～8の数字は位置を示し、それぞれのNは1～4の炭素原子のいずれか1個および5～8の炭素原子のいずれか1個がそれぞれ窒素原子1個で置換されていることを示し、R³⁴は水素原子またはハロゲン原子を示し、R³⁵は水素原子またはハロゲン原子を示し、R³⁶は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。]。

6. 式(1)中、基Q⁴が、4-クロロスチリル基、4-フルオロスチリル基、4-ブロモスチリル基、4-エチルスチリル基、4-クロロフェニルエチニル基、4-フルオロフェニルエチニル基、4-ブロモフェニルエチニル基、4-エチニルフェニルエチニル基、6-クロロ-2-ナフチル基、6-フルオロ-2-ナフチル基、6-ブロモ-2-ナフチル基、6-エチニル-2-ナフチル基、7-クロロ-2-ナフチル基、7-フルオロ-2-ナフチル基、7-ブロモ-2-ナフチル基、7-エチニル-2-ナフチル基、5-クロロインドール-2-イル基、5-フルオロインドール-2-イル基、5-ブロモインドール-2-イル基、5-エチニルインドール-2-イル基、5-メチルインドール-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロインドール-2-イル基、5-クロロ-3-フルオロインドール-2-イル基、3-ブロモ-5-クロロインドール-2-イル基、3-クロロ-5-フルオロインドール-2-イル基、3-ブロモ-5-フルオロインドール-2-イル基、5-ブロモ-3-クロロインドール-2-イル基、5-ブロモ-3-フルオロインドール-2-イル基、5-クロロ-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-フルオロ-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-ブロモ-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-エチニル-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-クロロ-3-(N, N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-フルオロ-3-(N, N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-ブロモ-3-(N, N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-エチニル-3-(N, N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、6-クロロインドール-2-イル基、6-フルオロインドール-2-イル基、6-ブロモインドール-2-イル基、6-エチニルインドール-2-イル基、6-メチルインドール-2-イル基、5-クロロベンゾチオフェン-2-イル基、5-フルオロベンゾチオフェン-2-イル基、5-ブロモベンゾチオフェン-2-イル基、5-エチニルベンゾチオフェン-2-イル基、5-メチルベンゾチオフェン-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロベン

ゾチオフエン-2-イル基、6-クロロベンゾチオフエン-2-イル基、6-フルオロベンゾチオフエン-2-イル基、6-ブロモベンゾチオフエン-2-イル基、6-エチニルベンゾチオフエン-2-イル基、6-メチルベンゾチオフエン-2-イル基、5-クロロベンゾフラン-2-イル基、5-フルオロベンゾフラン-2-イル基、5-ブロモベンゾフラン-2-イル基、5-エチニルベンゾフラン-2-イル基、5-メチルベンゾフラン-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾフラン-2-イル基、6-クロロベンゾフラン-2-イル基、6-フルオロベンゾフラン-2-イル基、6-ブロモベンゾフラン-2-イル基、6-エチニルベンゾフラン-2-イル基、6-メチルベンゾフラン-2-イル基、5-クロロベンゾイミダゾール-2-イル基、5-フルオロベンゾイミダゾール-2-イル基、5-ブロモベンゾイミダゾール-2-イル基、5-エチニルベンゾイミダゾール-2-イル基、6-クロロキノリン-2-イル基、6-フルオロキノリン-2-イル基、6-ブロモキノリン-2-イル基、6-エチニルキノリン-2-イル基、7-クロロキノリン-3-イル基、7-フルオロキノリン-3-イル基、7-ブロモキノリン-3-イル基、7-エチニルキノリン-3-イル基、7-クロロイソキノリン-3-イル基、7-フルオロイソキノリン-3-イル基、7-ブロモイソキノリン-3-イル基、7-エチニルイソキノリン-3-イル基、7-クロロシンノリン-3-イル基、7-フルオロシンノリン-3-イル基、7-ブロモシンノリン-3-イル基、7-エチニルシンノリン-3-イル基、7-クロロ-2H-クロメン-3-イル基、7-フルオロ-2H-クロメン-3-イル基、7-ブロモ-2H-クロメン-3-イル基、7-エチニル-2H-クロメン-3-イル基、6-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-ブロモ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-エチニル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、6-フルオロ-4-オ

キソー1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、6-ブロモ-4-オキソー1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、6-エチニル-4-オキソー1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、フェニル基、4-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-プロモフェニル基、4-エチニルフェニル基、3-クロロフェニル基、3-フルオロフェニル基、3-プロモフェニル基、3-エチニルフェニル基、3-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-クロロ-3-フルオロフェニル基、4-クロロ-2-フルオロフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-プロモ-2-フルオロフェニル基、2-プロモ-4-フルオロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジプロモフェニル基、4-クロロ-3-メチルフェニル基、4-フルオロ-3-メチルフェニル基、4-プロモ-3-メチルフェニル基、4-クロロ-2-メチルフェニル基、4-フルオロ-2-メチルフェニル基、4-プロモ-2-メチルフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジプロモフェニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、4-クロロ-2-ピリジル基、4-フルオロ-2-ピリジル基、4-プロモ-2-ピリジル基、4-エチニル-2-ピリジル基、4-クロロ-3-ピリジル基、4-フルオロ-3-ピリジル基、4-プロモ-3-ピリジル基、4-エチニル-3-ピリジル基、5-クロロ-2-ピリジル基、5-フルオロ-2-ピリジル基、5-プロモ-2-ピリジル基、5-エチニル-2-ピリジル基、4-クロロ-5-フルオロ-2-ピリジル基、5-クロロ-4-フルオロ-2-ピリジル基、5-クロロ-3-ピリジル基、5-フルオロ-3-ピリジル基、5-プロモ-3-ピリジル基、5-エチニル-3-ピリジル基、6-クロロ-3-ピリダジニル基、6-フルオロ-3-ピリダジニル基、6-プロモ-3-ピリダジニル基、6-エチニル-3-ピリダジニル基、5-クロロ-2-チアゾリル基、5-フルオロ-2-チアゾリル基、5-プロモ-2-チアゾリル基、5-エチニル-2-チアゾリル基、2-クロロチエノ [2, 3-b] ピロール-5-イル基、2-フ

ルオロチエノ〔2, 3-*b*〕ピロール-5-イル基、2-プロモチエノ〔2, 3-*b*〕ピロール-5-イル基または2-エチニルチエノ〔2, 3-*b*〕ピロール-5-イル基である請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

7. 式(1)中、基Q¹が、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基である請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

8. 式(1)中、基Q¹が、置換基を有することもあるチエノピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるフロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロフロピリジル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリジル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾチアゾリル基、置換基を有することもある

あるチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもあるベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもあるチエノアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノアゼピニル基、置換基を有することもある4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基、または置換基を有することもある5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基である請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

9. 基Q¹上の置換基が、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基、C₁-C₆アルキル基、C₃-C₆シクロアルキルC₁-C₆アルキル基、ヒドロキシC₁-C₆アルキル基、C₁-C₆アルコキシ基、C₁-C₆アルコキシC₁-C₆アルキル基、カルボキシル基、C₂-C₆カルボキシアルキル基、C₂-C₆アルコキシカルボニルC₁-C₆アルキル基、C₂-C₆アルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基、C₂-C₆アルケニル基、C₂-C₆アルキニル基、C₂-C₆アルコキシカルボニル基、アミノC₁-C₆アルキル基、C₁-C₆アルキルアミノC₁-C₆アルキル基、ジ(C₁-C₆アルキル)アミノC₁-C₆アルキル基、C₂-C₆アルコキシカルボニルアミノC₁-C₆アルキル基、C₁-C₆アルカノイル基、C₁-C₆アルカノイルアミノC₁-C₆アルキル基、C₁-C₆アルキルスルホニル基、C₁-C₆アルキルスルホニルアミノC₁-C₆アルキル基、カルバモイル基、C₁-C₆アルキルカルバモイル基、N, N-ジ(C₁-C₆アルキル)カルバモイル基、C₁-C₆アルキルアミノ基、ジ(C₁-C₆アルキル)アミノ基、アミノスルホニル基、アリールスルホニル基、ハロゲン原子等が置換してもよいアリールカルボニル基、C₂-C₆アルコキシカルボニル(C₁-C₆アルキル)アミノC₁-C₆アルキル基、C₁-C₆アルキルスルホニルC₁-C₆アルキル基1個

または同種もしくは異種の2個の窒素、酸素または硫黄原子を含む5～6員の複素環式基、5～6員の複素環式基-C₁-C₄アルキル基、5～6員の複素環式基-カルボニル基、5～6員の複素環式基-アミノ-C₁-C₄アルキル、5～6員の複素環式基-アミノ基、5～6員の複素環式基-オキシ基、3～6員の複素環式基-カルボニル-C₁-C₄アルキル基および5～6員の複素環式基(C₁-C₆アルキル)アミノ-C₁-C₄アルキル基から選ばれる1～3個である請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。

10. 式(1)中、基T¹が基-C(=O)-C(=O)-N(R')-、基-C(=S)-C(=O)-N(R')-、基-C(=O)-C(=S)-N(R')-または基-C(=S)-C(=S)-N(R')-(基中、R'は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)である請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。

11. 式(1)中、基Q³における置換基R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}、R^{3f}、R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}、R^{4e}およびR^{4f}が各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノアルキル基、N、N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN、N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバ

モイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1~3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3~6員の複素環カルボニル基、置換基を有してもよい3~6員の複素環カルボニルアルキル基、カルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、アリール基、置換基を有してもよい3~6員の複素環基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、カルボキシアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ハロゲンアシル基、N, N-ジアルキルアミノアシル基、アシルオキシアシル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、アルコキシアルキルスルホニル基、N, N-ジアルキルカルバモイルアシル基、N, N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアシル基、アミノカルボチオイル基、N-アルキルアミノカルボチオイル基、N, N-ジアルキルアミノカルボチオイル基、アルコキシアルキル(チオカルボニル)基、アルキルチオアルキル基またはN-アシル-N-アルキルアミノアルキル基である請求項1~10のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

12. 式(1)中、基 Q^3 における m^1 、 m^2 、 m^3 および m^4 が0を示す請求項1~11のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

13. 式(1)中、基 Q^3 における置換基 R^{3a} が、水素原子、水酸基、アルキル基、

アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3~6員の複素環カルボニル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、アリール基、置換基を有してもよい3~6員の複素環基、N-アリールカルバモイル基、N-3~6員の複素環カルバモイル基、アルキルチオアルキル基またはN-アシル-N-アルキルアミノアルキル基であり、R^{3f}、R^{4a}およびR^{4b}が水素原子またはアルキル基である請求項1~12のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

14. 請求項1~13のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを含有する医薬。

15. 請求項1~13のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを含有する活性化血液凝固第X因子阻害剤。

16. 請求項1~13のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを含有する血液凝固抑制剤。

17. 請求項1~13のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを含有する血栓または塞栓の予防および/または治療剤。

18. 請求項1~13のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを含有する脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バジュー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁/関節置換後の血栓形成、血行再建後の血栓形成および再開塞、全身性炎症性反応症候群(SIRS)、多臓器不全(MODS)、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の予防剤および/または治療剤。

19. 請求項1～13のいずれか1項記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドおよび薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

20. 請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの、医薬製造のための使用。

21. 請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの、活性化血液凝固第X因子阻害剤製造のための使用。

22. 請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの、血液凝固抑制剤製造のための使用。

23. 請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの、血栓または塞栓の予防および／または治療剤製造のための使用。

24. 請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの、脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁／関節置換後の血栓形成、血行再建後の血栓形成および再開塞、全身性炎症性反応症候群（SIRS）、多臓器不全（MODS）、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の予防剤および／または治療剤製造のための使用。

25. 請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの有効量を投与することを特徴とする血栓または塞栓の処置方法。

26. 請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの有効量を投与することを特徴とする脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁／関節置換後の血栓形成、血行再建後の血栓形成

および再閉塞、全身性炎症性反応症候群（SIRS）、多臓器不全（MODS）、
体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の処置方法。

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO3/16556

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07D237/20, 401/04, 513/04, 213/75, 471/04, 413/12, 401/14, A61K31/444, 31/4545, 31/50, 31/5377, 31/541, 31/496, 31/55, 31/4439, 31/437, A61P7/02, 9/00, 9/04, 9/10, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07D237/20, 401/04, 513/04, 213/75, 471/04, 413/12, 401/14, A61K31/444, 31/4545, 31/50, 31/5377, 31/541, 31/496, 31/55, 31/4439, 31/437, A61P7/02, 9/00, 9/04, 9/10, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 1127883 A2 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 2001. 08. 29 全文献、特に、明細書第 1 2 5 - 1 3 3 頁の Example 218-301 などを参照。 & JP 2001-261663 A & US 2002/052513 A1	1-14, 19-20
A	WO 01/74774 A1 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD) 2001. 04. 05 全文献を参照。 & EP 1270557 A1	1-24

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17. 02. 2004

国際調査報告の発送日

02. 3. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

齋藤 恵

4 P

9 1 6 4

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 96/16940 A1 (YAMANOUCI PHARMA CO LTD) 1996. 06. 06 全文献を参照。 & EP 0798295 A1	1-24
A	WO 94/08941 A1 (CORVAS INTERNATIONAL INC.) 1994. 04. 28 全文献を参照。 & JP 8-502493 A & EP 664786 A1 & US 5371072 A1	1-24

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 25-26 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
国際調査をすることを要しない国際出願の対象として PCT 第 17 条 (2) (a) (i) および PCT 規則 39.1 (iv) に規定された治療による人体の処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲 1 に記載された一般式で表される化合物が共有する化学構造要素は、窒素原子を 2 個以上含む鎖状基で 2 個の環系が連結された構造のみである。また、請求の範囲 1-24 に記載された発明は、この化合物に関するものである点でのみ共通している。

しかし、WO 01/74774 A1 に記載されているように、窒素原子を 2 個以上含む鎖状基で 2 個の環系が連結された構造を有し、血液凝固因子 Xa の阻害作用を有する化合物は、公知であるから、上記化学構造要素は、特別な技術的特徴とはなり得ない。したがって、請求の範囲 1-24 に記載された発明は、単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明であるとはいえない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

<先行技術文献調査について>

請求の範囲1-13に記載された化合物の一般式は、その大部分が多数の選択肢を含む可変の基で表され、多様な構造をもつ多数の化合物を含むのに対し、PCT第5条の意味において明細書に開示され、PCT第6条の意味において明細書の記載により裏付けられているのは、そのうちのごくわずかな部分である。したがって、本国際調査報告においては、明細書の記載を参考にして、請求の範囲10に記載された化合物とその用途に関連する発明に限定して、先行技術文献調査を行った。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.